UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

247

Année 1975

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

WASSEF Michel

NÉ LE 16 NOVEMBRE 1949 AU CAIRE EGYPTE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DES REACTIONS DU TISSU OSTEOMEDULLAIRE AU COURS DU CANCER SECONDAIRE DES OS

ETUDE DE PRÉLÈVEMENTS NÉCROPSIQUES SYSTÉMATIQUES CHEZ 43 SUJETS

PRÉSIDENT : MONSIEUR JEAN ROUJEAU , PROFESSEUR .

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

Année 1975 No

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

WASSEF MICHEL

NÉ LE 16 NOVEMBRE 1949 AU CAIRE EGYPTE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DES REACTIONS DU TISSU OSTEOMEDULLAIRE AU COURS DU CANCER SECONDAIRE DES OS

ETUDE DE PRÉLÈVEMENTS NÉCROPSIQUES SYSTÉMATIQUES CHEZ 43 SUJETS

PRÉSIDENT : MONSIEUR JEAN ROUJEAU , PROFESSEUR .

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS V II

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL Année 1975/1976

- DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD,
  Professeur J.J. BERNIER
- PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS
- DOYEN : Professeur E. FOURNIER.

PROFESSEURS :

Anatomie et organogénèse

J.P. LASSAU Pr. Agrégé

Anatomo-Pathologie

J. ROUJEAU Professeur
N. CHELLOUL Pr. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE Pr. Agrégé
E. ECHTER Pr. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL Pr. Agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Pr. Agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO Pr. de Physique médicale
M. BURGEAT Pr. Agrégé
M. DUVELLEROY Pr. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN Pr. de Clinique cardiologique
J.J. WELTI Pr. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM Pr. Agrégé
R. GOURGON Pr. Agrégé
G. MOTTE Pr. Agrégé

Chirurgie générale

J. PERROTIN Pr. de Pathologi chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE Pr. Agrégé.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0020

Dermatologie

G. DEGOS	Pr. de Clinique des maladie cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Pr. de Dermatologie
J. OIVATTE	Pr. Agrégé
A. PUISSANT	Pr. Agrégé
S. BELAICH	Pr. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Pr. Agrégé

Gastro-entérologie

J.J. BERNIER	Pr. de Clinique Gastro-Entérologie
J.P. FERRIER	Pr Agrégé
J.C. RAMBAUD	Pr Agrégé

Hématologie-Immunologie

J. BERNARD	Pr de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Pr d'immunologie-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
J. CAEN	Pr Agrégé
J. COLOMBANI	Pr Agrégé
C. JACQUILLAT	Pr Agrégé
G. SCHAISON	Pr Agrégé

Gynécologie-Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Pr Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN	Pr sans chaire
M. MAILLET	Pr Agrégé
C. BOUTON	Chargé de cour

Pathologie expérimentale

F.P. MERKLEN	Pr de Pathologie expémentale
F. COTTENOT	Pr sans chaire

Médecine du Travail

M.L. EFTHYMIOU	Pr agrégé

Médecine interne

D. KUNTZ	Pr Agrégé
J. ROUFFY	Pr Agrégé

Médecine légale

E. FOURNIER	Pr de médecine légale et toxicologique

Neuro-chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Pr Agrégé
A. REY	Pr Agrégé

Neuro-Psychiatrie

B. PEPIN	Pr sans chaire
A. GORCEIX	Pr Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Pr Agrégé

Orthopédie-Traumatologie

Chirurgie plastique

P. BANZET Pr Agrégé

C. DUFOURMENTEL Pr Agrégé

J. WITWOET Pr Agrégé

Oto-rhino-laryngologie

P. PIALOUX Pr de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie

G. FREYSS Pr Agrégé

Parasitologie

M. LARIVIERE Professeur

Pédiatrie

H. LESTRADET Pr sans chaire

D. LABRUNE Pr Agrégé

J.M. DESBOIS Pr Agrégé

Pharmacologie

P. LECHAT Professeur

Physiologie

A. TEILLAC Pr sans chaire

J.P. MARTINEAUD Pr sans chaire

H. MAMO Pr Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL Pr Agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS Pr Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de cours

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET Pr Agrégé

M.C. PLAINFOSSE Pr Agrégé

R. DJINDJIAN Pr Associé

Radio-isotopes

Y. MAJEAN Pr Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE Pr de clinique Rhumatologique

A. RYCKEWAERT Pr Agrégé

M. KAHN Pr Agrégé

A. DRYLL Pr Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE Pr de clinique Thérapeutique

C. CAULIN Pr Agrégé

J.M. SEGRESTAA Pr Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER Pr de clinique Toxicologique

P. GERVAIS Pr Agrégé

Urologie

C.CHATELAIN Pr Agrégé

MEDECINS, CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri
COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude
HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel -
LAROCHE Jean -François - MARIE René - MAY Jean-Pierre
PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD
DUPUY de ST FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice
BENAD-BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis -
Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves
DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND
Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard -
GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL -
GRUPPER Charles - HUGUET Jean -Claude - KALMANSON Daniel
LEFEVRE Lucien - DOGEAI R. - LIBESKING Marcel - MARTIN-
DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA R.
MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe -
PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE
Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis -
Mme RENIE Odile - M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel
SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François
VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON H. - VIGUIE Roger
Mme XIMENES Geneviève.

A Monsieur le Docteur Jean ROUJEAU
Professeur à la Faculté de Medecine
Biologiste des Hopitaux

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de présider cette thèse .

L'acceuil que nous avons reçu dans
son service , son enseignement et
son exemple ont déterminé notre
interêt pour l'Anatomie Pathologique

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de toute notre gratitude .

A Madame le Docteur Colette MARSAN

Dont l'aide et les conseils nous
ont été indispensables

Et

A Madame le Docteur Charlotte CYWINER GOLENZER

Sans qui ce travail n'aurait pu
être réalisé

Qu'elles veuillent bien trouver ici
l'expression de toute notre reconnaissance.

A Madame le Docteur F. ADOTTI
A Madame le Docteur Y. GODEFROY
A Madame le Docteur M.J. LECESTRE
A Madame le Docteur J. LOUGNON

A Monsieur le Docteur J.P. LECLERC

Qui nous ont aidé de leurs conseils .

A Monsieur le Docteur M. ZITOUNA
A Madame le Docteur J. NEMETH
A Monsieur J.F. MAITRE

Amicalement .

A Madame L. HERBE
et
A Mesdames CHRETIENNOT et GRENOUX

Qui ont réalisé la partie technique
de ce travail .

P L A N

- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- MATERIEL, TECHNIQUES ET METHODE
- OBSERVATIONS
    - Tableau général
    - Observations détaillées
    - Tableaux (des observations détaillées)
    - Iconographie

- ANALYSE DES OBSERVATIONS
    - Les Métastases
        * Fréquence
        * Aspect

    - Les réactions de l'os
        * Modifications quantitatives (masse osseuse)
        * Modifications qualitatives

    - Les réactions du tissu hématopoïétique
        * Modifications quantitatives (richesse médullaire)
        * Modifications qualitatives (irritation médullaire)

    - Relations masse osseuse, richesse médullaire

    - La Fibrose

- CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Les métastases osseuses des cancers ont fait l'objet de nombreuses études portant sur leur retentissement hématologique et osseux.

Les modifications du tissu hématopoïétique ont été étudiées sur le myélogramme et plus récemment sur les biopsies osseuses. Des travaux récents effectués dans notre laboratoire ont conduit à évoquer le caractère diffus des lésions hématopoïétiques observées, mais les renseignements fournis par les prélèvements biopsiques nous semblaient trop fragmentaires pour nous permettre d'être affirmatif.

Sur le plan de la trame osseuse l'étude a essentiellement porté sur les modifications de l'os (diminution ou au contraire augmentation de l'épaisseur des travées) au contact des métastases. Par contre il ne semble pas qu'une analyse de même ordre ait été faite à distance des localisations tumorales secondaires.

Le but de notre travail, qui porte sur des prélèvements osseux multiples effectués post-mortem chez des sujets cancéreux avec ou sans métastase osseuse connue, est au moins double.

1) Etudier le caractère diffus ou localisé des modifications de la moëlle osseuse chez le cancéreux, pour tenter de déterminer si une biopsie isolée peut renseigner valablement sur l'état général de la moëlle.

2) Etudier le caractère diffus ou localisé des modifications de la trame osseuse qui peut apporter des arguments. pour nous situer par rapport aux différentes hypothèses pathogéniques en présence.

Enfin nous tenterons de déterminer s'il existe une relation entre les variations de la masse osseuse et celles de la moëlle.

Dans un premier chapître nous exposerons les états successifs, tels qu'ils apparaissent dans la littérature, des connaissances sur les modifications de l'os et de la moëlle au cours des cancers.

Nous présenterons ensuite le matériel qui est à la base de notre travail, les techniques de prélèvements et de préparation que nous avons utilisées, et la méthode que nous avons suivie pour l'étude de notre matériel.

Dans un troisième chapître nous présenterons de façon détaillée neuf observations qui nous ont paru particulièrement caractéristiques ou intéressantes.

Puis nous ferons l'analyse globale de nos cas en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous étudierons successivement :

. La fréquence et l'aspect des métastases osseuses chez nos malades.

. Les modifications du tissu osseux proprement dit du point de vue quantitatif (étude de la masse osseuse) et du point de vue qualitatif (phénomènes de lyse osseuse et de néo-ostéogénèse) en comparant les résultats obtenus chez les malades qui présentent une métastase osseuse et chez ceux qui n'en présentent pas de façon évidente.

. Les modifications du tissu hématopoïétique du point de vue quantitatif (richesse médullaire) et qualitatif (irritation médullaire) en comparant aussi les malades avec et sans métastase et en portant un intérêt particulier à l'aspect diffus ou localisé des lésions observées.

. Nous étudierons ensuite les relations qui peuvent exister entre les modifications de l'os et celles du tissu hématopoïétique.

. Le dernier chapître sera consacré à l'étude de la fibrose chez nos malades avec et sans métastase.

HISTORIQUE

On s'accorde généralement pour attribuer à SANSON (1834) la première description des métastases osseuses à propos de l'observation d'une femme décédée de l'évolution d'un cancer du sein. Cette malade présentait des localisations multiples, frontales, vertébrales et fémorales, ces dernières ayant été à l'origine de fractures pathologiques.

Les constatations effectuées alors sont uniquement macroscopiques.

Les différents auteurs qui ont étudié depuis les métastases osseuses se sont généralement intéressés soit aux modifications de l'os proprement dit, soit aux modifications du tissu hématopoïétique.

ETUDES PORTANT SUR LES MODIFICATIONS DE L'OS

En 1891 RECKLINGHAUSEN, le premier fait une étude histologique des métastases osseuses. Il constate que très fréquemment les cellules tumorales retrouvées dans la moëlle osseuse siègent dans des vaisseaux. Il soulève alors l'hypothèse de la propagation des éléments tumoraux métastatiques par voie sanguine. La néo-ostéogénèse serait pour lui secondaire à la stase sanguine causée par les emboles.

Il évoque également une "irritation" de l'os péri-focal.

En 1931 GESCHICKTER, s'appuyant sur la visualisation des lymphatiques intra-médullaires par KOLODNY six ans plus tôt, écrit : "le type de la métastase dépend de sa voie de pénétration dans l'os". Selon lui la propagation par voie san-

guine serait à l'origine des lésions ostéolytiques alors que la propagation lymphatique donnerait des lésions ostéocondensantes.

Cette théorie n'a encore reçu ni infirmation ni confirmation mais nous semble reposer sur des bases bien fragiles.

La même année COPELAND étudie 334 cas de cancer avec métastase osseuse dont 100 tumeurs du sein et 134 de la prostate.

Pour lui la destruction des travées osseuses se ferait par action directe des cellules tumorales et les ostéoclastes n'interviendraient que pour une faible part.

Quant à l'ostéoformation elle serait due à une métaplasie de la fibrose tumorale. Il faut signaler que sa conception du stroma tumoral n'est plus du tout admise de nos jours puisque pour lui il s'agit d'un tissu qui se forme dans le but de réparer l'organe atteint et de le protéger contre l'extension de la tumeur.

En 1936 BRUNSCHWIG étudie 4 cas de métastase osseuses qui s'accompagnent d'une surélévation du périoste. Il décrit à ce niveau des travées osseuses irrégulières, disposées parallèlement les unes aux autres et perpendiculaires à l'axe de l'os. Le périoste est soulevé mais n'est pas envahi. BRUNSCHWIG reproduit ces aspects sur un modèle expérimental en greffant un adénocarcinome transplantable dans la cavité médullaire de fémurs de rats. Il évoque le rôle des infarctus osseux dans la stimulation de la néo-ostéogénèse.

SHARPE et Mc DONALD (1942) montrent que les métastases décrites radiologiquement comme ostéoplastiques ou ostéocondensantes, associent toujours des phénomènes de destruction

osseuse et des phénomènes de néo-ostéogènse. Celle-ci se produirait par stimulation de l'ossification endostale et périostée par les cellules tumorales mais surtout par métaplasie du tissu fibreux en tissu osseux.

Ils notent à ce propos que l'importance de l'ossification métaplasique semble liée à l'importance de la fibrose.

Citons aussi les travaux de MILCH et CHANGUS en 1952 qui proposent une classification des lésions osseuses en 5 stades en fonction de l'importance de l'ostéoformation.

MEYER (1957) écrit que la lyse osseuse est principalement due à l'activité des ostéoclastes. Il attribue toutefois(comme MILCH) une activité d'ostéolyse à des cellules provenant du stroma de la métastase et à une action de pression mécanique des masses tumorales.

Pour DELARUE et CHOMETTE (1961) l'ostéogénèse semble plus marquée dans les métastases à stroma fibreux et peu vasculaire ce qui semble confirmer la théorie de SHARPE.

En 1963 RAUBER, STRIEF et POISSONNET décrivent une "raréfaction lisse" des travées osseuses au sein des masses tumorales.

CHOMETTE, AURIOL, PINAUDEAU et BROCHERIOUX (1964) insistent sur l'importance des phénomènes circulatoires et en particulier de la nécrose de l'os ischémique pour expliquer la lyse ainsi que la néo-ostéogénèse à propos d'une étude autopsique de cent dix neuf cas de cancer secondaire des os.

Enfin des travaux récents ont mis en évidence la sécrétion, par des cellules tumorales humaines ou animales, de facteurs capables de stimuler l'activité des ostéoclastes in vitro.

TASHJIAN en 1972 identifie le facteur, sécrété par les cellules des fibrosarcome de la souris, et capable d'activer la résorption osseuse.

Il s'agit d'une prostaglandine E 2.

POWLES en 1973 met en évidence l'activation des ostéoclates en culture du tissu par des extraits de tumeurs bronchiques ovariennes, ou pancréatiques provenant de malades hypercalcémiques. Il n'a pas pu mettre en évidence de parathormones ni de métabolites de cette hormone dans le sang de ces malades ni dans leurs tumeurs. L'ablation de la tumeur a été suivie dans 9 cas sur 11 d'une rémission biologique et clinique de l'hypercalcémie. Le mécanisme de l'activation des ostéoclastes serait complexe et mettrait en jeu plusieurs facteurs.

MUNDY (1974) découvre que le surnageant dans les cultures des cellules de certains myélomes contient un facteur capable d'activer les ostéoclastes. Dans l'os de ces malades il note de très nombreux ostéoclastes actifs mais jamais de cellules tumorales en contact avec les travées osseuses en voie de résorption.

Au total :

Nous voyons que :

. Les modifications de la structure osseuse au cours des cancers ont été très étudiées, mais seulement au contact même des métastases.

. Ces modifications sont caractérisées, suivant les cas, soit par une ostéolyse, soit par une ostéocondensation, souvent par ces deux aspects associés.

. les théories évoquées dans la gènèse de ces modifications sont

Pour l'ostéolyse :

- une action directe des cellules tumorales
- l'intervention de cellules dérivées du stroma de la tumeur

- une action mécanique des masses tumorales

- des phénomènes circulatoires et en particulier la nécrose osseuse

- l'action des ostéoclastes. Cette dernière théorie étant étayée en particulier par la découverte récente de la sécrétion par des cellules tumorales de corps capables d'activer les ostéoclastes in vitro.

Pour l'ostéogènèse

- une stimulation des ostéoblastes par les cellules tumorales

- une métaplasie de la fibrose.

ETUDES PORTANT SUR LES MODIFICATIONS DE LA MOELLE

L'étude du retentissement hématologique des métastases osseuses a commencé avec EPSTEIN (1896) qui rattache l'érythroblastose observée chez un cancéreux à l'envahissement métastatique.de la moëlle.

Les modifications de l'hémogramme ont été étudiées par KURJUWEIT (1903) puis par PARMENTIER et CHABROL (1909) et MARCORELLES (1910) pour l'anémie.

O'CROWLEI, TRUBEK et GOLDSTEIN (1931) rapportent deux observations de cancer prostatique avec myélofibrose considérable retrouvée sur tous les échantillons étudiés et n'y laissant pratiquement pas persister de tissu hématopoïétique.

Au sein de cette myélofibrose ils retrouvent quelques rares îlots de cellules tumorales.

Signalons que cette pauvreté médullaire semble relativement bien supportée car si l'un des malades avait une métaplasie myéloïde, népatique et splénique, l'autre ne présentait

aucune modification de ces organes. Les deux sujets avaient une numération et une formule sanguine normales.

La mise au point de la ponction sternale par ARINKIN (1929) va permettre une multiplication des travaux sur ce sujet. Insistons particulièrement sur les travaux d'ALBAHARY (1944) qui décrit une érythroblastose, une éosinophilie et une plasmocytose au cours des métastases médullaires, MARCHAL et MALLET en 1946 notent une mégacaryocytose et une myéloblastose. CAZAL en 1948 réunit ces anomalies sous le terme d'"irritation médullaire". La même année TZANCK, ANDRE et ROUJEAU rapportent deux cas de métastase osseuse où une plasmocytose élevée simule une maladie de KAHLER. MOREL et BRETIN en 1952 donnent une valeur presque pathognomonique à la plasmocytose contrairement à PILLIERS (1956) qui la retrouve dans les arthrites rhumatoïdes, la cirrhose et la maladie de Hodgkin.

En 1953 DAMESHEK met au point la ponction biopsie médullaire, ce qui va permettre aux anatomo-pathologistes de s'intéresser à la question.

Plusieurs auteurs vont insister sur la supériorité de cette technique sur le myélogramme pour la recherche des cellules tumorales et l'étude de l'architecture médullaire. DUHAMEL (1962) dans une étude comparative montre que la biopsie apporte une certitude dans 1/3 des cas, tandis que le myélogramme ne comporte de cellules tumorales que dans 1/7 des cas.

CONTRERAS, ELLIS et LEE (1972) constatent la fréquence de la fibrose et de la nécrose de la moëlle au cours des métastases. Ils reconnaissent aussi la supériorité de la biopsie.

DIEBOLD et DEVRED (1972) insistent sur l'intérêt de la biopsie médullaire pour le diagnostic des métastases et la surveillance du traitement.

Citons enfin les travaux récents de Ph. HENON et C. MARSAN (1973) M. ZITOUNA (1974) qui retrouvent des signes d'irritation médullaire indiscutables chez la majorité de leurs malades, que ceux-ci présentent ou non une métastase osseuse histologiquement démontrée. P.GIRARDI (1975) émet l'hypothèse que les variations de la richesse médullaire et surtout l'hypoplasie peuvent être considérées comme un argument indirect en faveur d'une métastase osseuse.

En résumé

. Le tissu hématopoïétique, étudié par myélogramme et surtout par biopsie médullaire est le siège d'importantes modifications au cours des métastases.

. Ces modifications sont de 3 ordres :
- anomalies de la richesse médullaire,
- signes d'irritation médullaire
  * érythroblastose
  * éosinophilie
  * plasmocytose
  * mégacaryocytose
  * myéloblastose

- Fibrose médullaire.

MATERIEL, TECHNIQUES ET METHODE

Notre étude a porté sur de multiples fragments prélevés au cours de 43 études nécropsiques de sujets cancéreux.

Chaque fois que cela a été possible nous avons pratiqué systématiquement des prélèvements osseux au cours de l'autopsie de sujets porteurs d'un cancer (que celui-ci ait été préalablement connu ou seulement découvert au moment de la nécropsie).

Ces malades étaient hospitalisés à l'hôpital Laribosière dans les services de

MM. BOUVRAIN, CALVET, DE SEZE, HOUDART, LAMOTTE, PEPIN, PERROTIN, PIALOUX, RYCKEWAERT.

I - PREVEMENT

Les prélèvements ont été faits à la scie vibrante au niveau :

- des ailes iliaques droite et gauche
- d'une vertèbre lombaire
- du sternum.

ainsi que sur tout os présentant une métastase détectée cliniquement ou radiologiquement.

Nous nous sommes efforcés d'obtenir des prélèvements aussi fins que possible (2 à 3 mm) afin de permettre une meilleure fixation et une décalcification plus rapide n'altérant pas les éléments hématopoïétiques.

II - FIXATION

Tous nos prélèvements ont été fixés immédiatement dans le Bouin Hollande qui est un bon fixateur du tissu médullaire et qui présente l'avantage de décalcifier légèrement l'os.

Nos prélèvements sont restés dans le BouinHollande au minimum pendant 15 jours, et parfois plusieurs mois.

III - DECALCIFICATION

Elle a été effectuée au R.D.O., produit breveté dont la composition n'est pas communiquée par le fabricant. Elle a été généralement très longue, 2 H 40 en moyenne, avec des temps extrêmes de 20 minutes et de 8 heures.

Il est à noter que le tissu hématopoïétique n'est qu'exceptionnellement altéré, peut-être du fait de la très longue fixation.

IV - INCLUSION ET COUPE

Elles ont été faites selon les techniques habituelles d'inclusion en paraffine. La confection des coupes est cependant délicate et nécessite un certain tour de main.

En effet, il faut obtenir des coupes aussi fines que possible pour éviter la superposition de plusieurs plans et pouvoir interpréter correctement la richesse médullaire. Il faut aussi éviter que le tissu hématopoïétique se décolle des travées osseuses, se déchire ou se tasse.

Il faut laisser le ruban s'étaler sur la lame, sans tirer et sans trop chauffer. Il faut éviter à tout prix que la paraffine ne fonde sur la platine.

V - LES COLORATIONS

Nous avons utilisé sur tous nos prélèvements les colorations suivantes.

1) Colorations "standard"

- Hématoxyline-éosine

pour l'étude des éléments hématopoïétiques.

- Hématoxyline-éosine-safran

pour l'étude de l'os, le safran "empâtant" un peu les éléments hématopoïétiques.

- May-Grunwald-Giemsa

coloration classique en hématologie.

2) Colorations "spéciales"

- Trichrome de Masson

pour l'étude des fibres collagènes.

- Coloration de la réticuline

par la méthode de Gordon-Sweet.

- P.A.S. et Bleu Alcian

pour mettre en évidence une éventuelle muco-sécrétion des cellules tumorales (les mégacaryocytes prennent aussi largement ces colorants).

- Coloration de Perls

pour la mise en évidence du pigment ferrique.

VI - ETUDE DES PREPARATIONS

Outre la recherche des métastases, nous avons pu étudier le tissu osseux et le tissu hématopoïétique chez 27 de nos sujets. Chez les 16 autres, nous n'avons pu étudier que le tissu osseux.

Pour l'os,
nous avons recherché :

- les modifications de la masse osseuse,
- les modifications architecturales en recherchant en particulier les encoches de résorption et les éléments qu'elles "hébergent" : ostéoclastes, cellules tumorales, tissu fibreux ;
- la nécrose osseuse,
- les phénomènes de construction osseuse : endostale, périostée ou métamorphique.

Pour le tissu hématopoïétique et médullaire,
nous avons étudié :

- la richesse médullaire,
- les signes "d'irritation médullaire" : érythroblastose, éosinophilie, plasmocytose, mégacaryocytose, myéloblastose ;
- la fibrose réticulinique ou collagène.

N°	Sexe	Age	Clinique	Ca S	Ca U	P.S.	Phosphatases alc.	Phosphatases acid.	V.S.	Numération	Traitement
1	F	71	Métastases hépatiques.	-	-	-	-	-	-	-	-
2	M	57	Pas de métastase cliniquement	-	-	-	-	-	-	Normale	-
3	F	53	Métastases pulmonaires, fémur droit, branche ischio-pubienne droite.	120		30	10 UKA		104/125	GR: 3, 4 M GB: 14 500	Mytramycine Radiothérapie fémur + ovaire
4	M	40	Métastases pulmonaires	90			58	2	30/55	GR: 5,12 M GB: 9 500	
5	F	65	Tassement D10, L4. Métastase cotyle droit, rachis, côtes à la scintigraphie.	134	292	39			25/52		
6	M	92	0	92			340	3		GR: 4, 1 M	
7	M	47	Adénopathies cervicales, métastases pulmonaires.				55,5	2	58/90	GR: 4, 5 M GB 12 300	Cobalt + Curiethérapie
8	F	50	Non explorée : hémorragie méningée.								
9	M	59	0	102						GR: 4, 9 M	Cobalt
10	M	47	Métastase occipitale gauche.	97			19	2	3/6	GR: 4, 9 M GB: 12 000	Cobalt
11	M	29	Pas de cancer connu cliniquement								
12	F	75	0								
13	F	69	Images lytiques et condensations D9, ceinture pelvienne.	90		39	17		92/121	GB: 10 000	
14	M	65	Lyse de la crête iliaque G.	92			25	1, 5	42/82	GR: 3, 2 M GB: 9 200	
15	F	87	Métastases hépatiques(scintig				119		11/47	GR: 4, 04 M GB: 15 400	

N°	Sexe	Age	Clinique	Ca S	Ca U	P.S.	Phosphatases Alc.	Phosphatases acid.	V.S.	Numération	Traitement
16	F	59		102					52/90	G.R: 3, 1 M G.B: 33 000	
17	F	73	Lymphangite carcinomateuse pulmonaire.	101		57			17/40	G.R: 4, 2 M G.B: 7 600	
18	F	80	Métastase trochantérienne D	74						G.R: 3, 5 M G.B: 15 500	
19	F	38	Métastases pulmonaires.	90						Hb : 9, 6 g G.B: 20 000	
20	F	77	Déminéralisation diffuse + Méta D10 et col fémoral D.	94					92/124	G.R: 3, 8 M G.B: 31 000	
21	M	68	Lyse : bassin, sternum, côtes, lombes.	89	38	25	32 UK	10	12/33	G.R: 4, 4 M G.B: 8 400	
22	M	42	Tuméfaction sternale.Lyse L3				185	3	110/125	G.R: 3, 7 M G.B: 11 500	Bléomycine Mytramycine Oncoven
23	M	81	Fracture pathol. fémur gauche								
24	M	62	Cancer de l'oesophage.								Radiothérapie
25	F	69	Adénopathie inguinale droite fémur droit.	81					20/36	G.R: 2, 9 M G.B: 32 000	
26	M	48								G.R: 3, 7 M G.B: 7 500	Endoxan
27	M	74									Radiothérapie
28	M	73								G.R: 4, 3 M G.B: 9 300	
29	F	89		71					72/97	Hb : 10 g G.B: 16 000	
30	M	67									
31	M	68	Métastase hépatique								

N°	Sexe	Age	Clinique	Ca S	Ca U	P.S.	Phosphatases alc.	Phosphatases acid.	V.S.	Numération	Traitement
32	F	57	Pas de métastase connue	-	-	-	-	-	-	G.R: 4, 6 M G.B: 10 600	
33	M	61	Méta hépatique (scintigraph)								
34	M	63	Métastase sous-cutanée								
35	F	77		-	-	-	-	-	25/47	G.R: 4, 1 M G.B: 10 000	
36	F	46	Métastases hépatiques.								Radiothérapie
37	M	74	Métastases pulmonaires.								
38	M	62	Epidurite D9. Méta sus-clav.								
39	F	74	Masse fosse iliaque droite								
40	M	49	Lyse : S1, côtes, iliaques droite et gauche.	100	476	46	20		64/107	G.R: 4, 2 M G.B : 11 000	Antimitotiques
41	M	71	Lyse : L3, tête fémorale, côtes.	101		39				G.R: 3, 8 M G.B: 6 700	Radiothérapie lombaire et tête fémorale
42	M	76	Métas cotyle et tibia G.	144							
43	F	65	Métastases dorsales, costales et humérales D.	86		27				Anémie	Radiothérapie

Ca S = calcémie

Ca u = calciurie

P.S. = phosphorémie

Alc. = alcalines

Acid.= acides

V.S. = vitesse de sédimentation

TABLEAU N° 2

N°	ILIAQUE DROIT				ILIAQUE GAUCHE				VERTEBRE				STERNUM			
	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.
1	+	↘	↘	*	0	↘↘	↘	*	+	↘↘↘	N	*	+	↘	↘	*
2	0	↘	↗	*	0	↘	↗	*	0	↘±	↗	*	0	↘	↗	*
3	0	=	—	—	+	=	↘	*	0	↘↘	↗	*	0	↘↘	↗	*
										CRANE :			+	↘	-	-
4	0	↘	N	*	0	=	N	*	0	↘	N	*	0	↘↘↘	↘	*
5	+	↘	N	*	0	↘±	↘	*	+	↘↘	↗	*	0	↘↘↘	↘	*
6	0-	=	↗	*	0	↘±	↗	*	0	↘	↗	*	0	↘	↗	*
7	+	↘	-	-	+	↘	-	-	+	↘	↗	*	+	↘	-	-
8	0	↘±	↘	*	0	=	↘	*	0	↘	↘	*	0	↘↘↘	↘	*
9	0	↘	↘	*	0	=	↘	*	0	↘	↘	*	0	↘↘↘	↘	*
										COTE :			+	↘	↗	*
10	0	↘	↘	*	0	↘↘↘	?	?	0	↘↘↘	↘	*	0	↘↘↘	↘	*
11	0	=	↘	*	0	↘	↘	*	0	↘	N	*	0	↘↘↘	↘	*
12	0	=	N	0	0	↘	N	0	0	?	↗	0	0	↘	↘	0

N°	ILIAQUE DROIT				ILIAQUE GAUCHE				VERTEBRE				STERNUM			
	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.
13	+	↗	-	-	+	↗	-	-	+	↘	↗	*	0	↘↘	-	-
									COTE :				0	=	↗	*
14	0	↘	↗	*	0	=	N	*	+	↘	↗	*	+	↘	-	-
									cote:				0	\ ±	\	*
15	0	↘↘↘	N	*	0	↘↘↘	N	*	0	↘↘↘	↗	*	0	?	?	?
16	0	↘	↘	*	0	↘	↘	*	0	↘↘	↗	?	0	↕ ↘↘↘	↕ ↘	*
17	0	↘	N	*	0	↘	N	*	0	↘↘	↗	*	0	↘	N	*
18	0	↘↘	N	*	0	↘	N	*	0	↘↘	↗	*	0	↘↘	N	*
									TROCHANTER DROIT :				+	↗	-	-
19	0	↘↘↘	↘	*	0	↘↘↘	N	*	0	↘↘↘	N	*	0	↘↘↘	N	*
20	+	↘	-	-	+	↘	-	-	0	↘	N	*	0	↘	↗	*
													+	↘	-	-
21	+	↗	-	-	+	↗	↘	*	+	↗	↘	*	+	↗	↘	*
22	+	=			+	↘			+	=			+	↘↘		
23	0	↘	↘	*	0	↘	↘	*	0	↘	↗	*	+	↘	↗	*
													+	↗	-	-

N°	ILIAQUE DROIT				ILIAQUE GAUCHE				VERTEBRE				STERNUM			
	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.
24	0	↘↘	N	*	0	↘↘	N	*	0	↘↘	N	*	0	↘↘	N	*
25	+	↘	↘	*	+	↘	N	*	0	↘	↗	*	0	↘	↗	*
													+	↘	N	*
26	0	=			0	=			0	=			0	=		
27	+	↘	↗	*	+	↘	-	-	+	↘	↗	*	+	↘	-	-
28	0	↘	N	*	0	↘	N	*	0	↘	N	*	0	↘	N	*
29	0	↘↘	↗	*	0	↘	↗	*	+	↘	↗	*	0	↘	↗	*
30	0	↘			0	↘			0	↘			0	↘		
31	0	=	↘	*	0	=	↗	*					+	↘	↗	*
32	0	=			0	?			0	↘			0	↘		
					0	=							0	↘		
33	0	↘			0	↘			0	↘			0	↘↘		
34	+	=			+	↘			0	↘			0	↘		
35	0	↘			0	↘			0	↘			0	↘↘		
36	+	=			+	=			+	=			0	↘		
37	+	=			+	=							+	↘↘		

N°	ILIAQUE DROIT				ILIAQUE GAUCHE				VERTEBRE				STERNUM			
	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.	META	MASSE OSS.	MOELLE RICH.	MOELLE IRRIT.
38	0	=			0	=			0	=			0	↘		
39	0	=			0	=			0	=			0	↘		
40	+	↘			0	↘			0	↘			0	↘		
41	0	=			+	↘			+	↘			+	↘		
	TROCHANTER :				+	↘			COTE :				0	↘		
42	0	↘			+	↘							0	=		
43	+	↗			+	↗			0	↘			+	↘		
	5 eme COTE :				+	↗			7eme COTE :				+	↗		

MASSE OSS. : Masse osseuse .
RICH. : Richesse .
IRRIT. : Il existe au moins un signe d'irritation medullaire . (*)

0 : Absent .
\+ : Present .
↗ : Augmenté .
= : Normal .
↘ : Diminué .
↘↘ : " nettement .
↘↘↘ : " de façon importante .

\- : Pas de moelle .
? : Ininterpretable .

O B S E R V A T I O N S

Nous présenterons d'abord de façon détaillée un certain nombre d'observations qui nous ont semblé intéressantes, soit parce qu'elles sont typiques, soit parce qu'elles comportent un ou plusieurs aspects particuliers.

Nous ferons ensuite une analyse globale de l'ensemble de nos cas en comparant nos résultats avec ceux de la littérature.

OBSERVATION N° 2

Mr ROO... Robert, 57 ans, est hospitalisé dans le service du Pr. PERROTIN pour une dysphagie apparue 3 mois auparavant et ayant augmenté progressivement.

Un transit oeso-gastrique montre une image de sténose irrégulière du tiers moyen de l'oesophage et le malade est opéré le 21/2/74.

La pièce de résection oeso-gastrique montre un carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'oesophage et une petite tumeur maligne, probablement un carcinoïde, sur la collerette gastrique.

Le 13/3/74, le malade décède d'une hémorragie digestive foudroyante.

A l'autopsie, on retrouve une fistule oeso-aortique à 5 mm de la suture oeso-gastrique. Cette fistule est en rapport avec une destruction de la paroi aortique par un

granulome inflammatoire développé au contact des fils de suture. Il n'est retrouvé ni métastase ni récidive.

Les prélèvements effectués au niveau des ailes iliaques droit et gauche présentent un aspect superposable. Sur aucun élément, on ne retrouve de métastase.

L'architecture générale de l'os est perturbée : les travées osseuses sont grêles, peu nombreuses, orientées de façon dysharmonieuse. La masse osseuse globale est diminuée. En certains points, les lignes d'apposition se recoupent de façon anormale, ébauchant un aspect en mosaïque de type pagétoïde.

On retrouve quelques ostéoclastes, surtout au niveau de la corticale qui prend un aspect spongiosé ; on retrouve difficilement la limite entre l'os cortical et l'os spongieux.

Il n'y a ni fibrose, ni nécrose médullaire.

La richesse médullaire est augmentée (elle se situe autour de 70 %, alors que la normale pour l'âge du malade est de 50 % environ). La moëlle est homogène et présente une congestion diffuse et intense.

On note une érythroblastose nette, une augmentation très importante des éosinophiles et des plasmocytes, une mégacaryocytose et une myéloblastose élevées.

Ces anomalies sont diffuses sur tous les prélèvements. Les résultats sont regroupés dans le Tableau n° 3.

Au total :

- On n'a pas retrouvé de métastase osseuse.
- La masse osseuse est diminuée avec un agencement un peu dysharmonieux des travées.
- La richesse médullaire est augmentée avec érythroblastose, mégacaryocytose, et myéloblastose. L'éosinophilie et la plasmocytose sont très intenses.

OBSERVATION N° 4

Madame GER... Andrée, 40 ans, est hospitalisée en septembre 1973 dans le service du Pr BOUVRAIN pour une péricardite hémorragique avec tamponnade et épanchement pleural.

Une biopsie bronchique montre une dissémination endolymphatique d'un adénocarcinome dont l'origine digestive est évoquée.

Réhospitalisée en mars 1974, dans le même tableau, la malade décède rapidement.

Le bilan biologique pratiqué montre :
. une calcémie à 90 mg/l,
. des phosphatases acides à 58 U.I.,
. une vitesse de sédimentation à 30/55,
. 5, 12 millions de globules rouges et 9 500 leucocytes.

La radiographie pulmonaire révèle des métastases multiples.

A l'autopsie, on découvre un micro-carcinome pancréatique, avec dissémination métastatique atteignant l'oesophage, le poumon, le péricarde et le myocarde, les surrénales.

Les prélèvements osseux ne comportent pas de métastase.

- Les prélèvements iliaque gauche et vertébral ont un aspect comparable : la masse osseuse est normale ou très discrètement diminuée, avec quelques encoches de résorption ne contenant pas d'ostéoclaste.

- Le prélèvement iliaque droit a une masse osseuse diminuée, mais les travées sont disposées régulièrement. On retrouve quelques ostéoclastes dans les encoches de résorption.

- Au niveau du sternum, il ne persiste que quelques rares travées osseuses minces et courtes. La corticale est spongiosée.

On ne retrouve ni fibrose ni nécrose osseuse ou médullaire.

La richesse médullaire est normale (peut-être un peu diminuée au sternum, mais la moëlle est un peu dissociée à ce niveau, rendant l'interprétation difficile). On note une congestion diffuse ainsi qu'une plasmocytose et une mégacaryocytose discrètes. Les érythroblastes, les éosinophiles et les myéloblastes sont en nombre franchement augmenté.

Ces résultats sont réunis dans le tableau n° 4.

Au total :

-Bien qu'il y ait une dissémination métastatique dans un grand nombre de viscères, on ne retrouve pas de métastase osseuse.

- La masse osseuse est différente d'un prélèvement à l'autre (sur un prélèvement, elle est très diminuée).

- La richesse médullaire est normale, et on note des signes diffus d'irritation médullaire portant surtout sur les érythroblastes, les éosinophiles et les myéloblastes.

OBSERVATION N° 5

Madame WES... Gratienne, 65 ans, a subi en 1968 et 1973 l'ablation successive des deux seins, pour adénocarcinome.

Elle présente, depuis 1970, des dorsalgies avec tassements vertébraux de D 10 et L 4.

Elle est hospitalisée en 1974 dans le service du Pr RYCKEWAERT, et une scintigraphie montre des métastases du rachis dorso-lombaire, du cotyle droit et des côtes.

Le bilan phosphocalcique montre :

- une calcémie à 134 mg/l
- une caliurie à 292 mg/l
- une phosphorémie à 39 mg/l

La vitesse de sédimentation est de 25/32.

La malade décède peu après dans un tableau de cachexie et d'infection pulmonaire.

A l'autopsie, on retrouve des métastases pleuro-péricardiques, ainsi que de multiples foyers de bronchopneumonie.

Le prélèvement osseux effectué au niveau de l'aile iliaque droite comporte une métastase constituée de tubes glandulaires irréguliers, enserrés dans une sclérose dense, réticulinique et surtout collagène.

Cette fibrose reste strictement limitée autour de la métastase et ne s'étend pas à distance.

Au sein de cette fibrose, et surtout à la périphérie du foyer métastatique, on observe une ossification d'allure métaplasique. L'os néoformé ne présente pas de structure lamellaire. Il forme des bouquets ramifiés, souvent implantés sur une travée d'os ancien, et contient de nombreux ostéoclastes. Parfois, en bordure de cet os, on peut observer des bordures de cellules d'aspect ostéoblastique. Il existe de nombreux signes de résorption osseuse, avec des encoches occupées soit par de la fibrose, soit par des cellules tumorales (sans qu'on puisse dire si elles sont responsables de ces encoches ou si elles les ont colonisées secondairement).

Le prélèvement vertébral a un aspect similaire, mais les aspects de néo-ostéogénèse sont encore plus marqués et il ne persiste que quelques rares travées d'os ancien.

Les prélèvements d'aile iliaque gauche et de sternum ne présentent pas de métastase ni de signe de raréfaction osseuse. Il n'y a pas de fibrose sur ces prélèvements.

La richesse médullaire est un peu inégale d'un prélèvement à l'autre. Elle est un peu augmentée au niveau de la vertèbre et diminuée et hétérogène au niveau du sternum.

Du point de vue qualitatif, on note une franche augmentation de la plasmocytose et une discrète myéloblastose.(Ces modifications sont diffuses)

Ces constatations sont regroupées dans le tableau n° 5.

Au total :

- On note la diminution de la masse osseuse globale, malgré la présence de réactions d'ostéoformation au sein de la fibrose périmétastatique.
- Les signes d'irritation médullaire se limitent à une franche plasmocytose.

OBSERVATION N° 11

Monsieur TEL... J. Marie, 29 ans, est hospitalisé dans le service du Pr LAMOTTE dans un état de choc, avec douleurs abdominales, vomissements et fièvre à 40°.

L'hémoculture montre une septicémie à gram (-).

Apparition d'une bradycardie à 50 et décès malgré le massage cardiaque.

A l'autopsie, on retrouve une surrénale droite déformée par une tumeur de 5 cm de diamètre, qui se révèle être un corticosurrénalome. Il existe des métastases dans les ganglions mésentériques.

La septicémie est en rapport avec une entérite aiguë.

Les prélèvements osseux ne comportent pas de métastase.

La masse osseuse est normale, sur le prélèvement iliaque droit ; il n'y a pas d'encoche de résorption.

Le prélèvement iliaque gauche et le prélèvement vertébral montrent une discrète diminution de la masse osseuse, avec spongiose de la corticale. On retrouve quelques encoches de résorption occupées par des ostéoclastes.

Le prélèvement de sternum montre une masse osseuse très diminuée. Il ne persiste que quelques rares travées osseuses, minces, sans anastomose. La corticale est réduite à une mince lame osseuse.

La richesse médullaire est partout diminuée, mais surtout dans le sternum où l'on retrouve un îlot lymphoïde. La moëlle est hétérogène et congestive. On note une érythroblastose et une éosinophilie nettes. La plasmocytose est massive.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 6.

Au total :

- Chez ce sujet de 29 ans, la masse osseuse est très dimunée au niveau du sternum. Le tissu hématopoïétique est de richesse diminuée et cependant renferme des plasmocytes, des érythroblastes et des éosinophiles plus nombreux qu'habituellement.

OBSERVATION N° 19

Madame CHA... Monique, 38 ans, est sous chimiothérapie pour un mélanome achromique du menton, avec métastases pulmonaires.

Elle est hospitalisée pour une dyspnée aiguë dans le service du Pr RYCKEWAERT et décède la surlendemain.

Le bilan biologique avait montré :

- une calcémie à 98 mg/l
- une hémoglobine à 9, 6 g/l
- 20 000 leucocytes par mm^3.

A l'autopsie, on retrouve une dissémination métastatique au niveau du poumon, du péricarde et du foie.

Les prélèvements osseux ne montrent pas de métastase et ont un aspect superposable.

La masse osseuse est partout très diminuée. Il ne persiste que quelques rares travées osseuses amincies, qui comportent quelques rares encoches nues.

La moëlle osseuse est de richesse normale pour l'âge de la malade. Il existe une érythroblastose et une éosinophilie franches ; la mégacaryocytose, la plasmocytose et la myéloblastose sont plus modérées.

On ne retrouve ni fibrose ni nécrose osseuse ou médullaire. La moëlle vertébrale est dissociée par quelques remaniements hémorragiques.

Ces résultats sont rassemblés dans le tableau n° 7.

Au total :

On ne retrouve pas de métastase. Il n'y a pas de fibrose. La masse osseuse est partout très diminuée. La richesse médullaire est normale et on note des signes diffus d'irritation médullaire.

OBSERVATION N° 21

Monsieur FER... Georges, 68 ans, est traité depuis 1972 pour un cancer de la prostate avec métastases lombaires, iliaques et sternale.

Il est admis en mai 1974 dans le service du Pr RYCKEWAERT pour une perte de connaissance et décède peu après.

Le bilan phosphoclacique montre :
- une calcémie à 89 mg/l
- une calciurie à 38 mg/l
- une phosphatémie à 25 mg/l
- une phosphaturie à 522 mg/l

Les phosphatases acides sont à 10 U.I.
Les phosphatases alcalines à 32 U.K.

La numération est normale. La vitesse de sédimentation à 12/33.

A l'autopsie, on retrouve un cancer de la prostate, avec métastases sous-pleurales et ganglionnaires lombo-aortiques. On note des emboles tumoraux dans le foie. Le cerveau est macroscopiquement normal.

Les prélèvements osseux ont un aspect superposable. Ils sont tous le siège d'une ostéoformation importante, d'allure métamorphique, sans structure lamellaire; les espaces médullaires sont réduits à de petites logettes occupées par de la fibrose enserrant des cellules épithéliales, parfois disposées en travées. On note quelques ostéoclastes souvent logés dans des encoches.

Les éléments médullaires sont très rares, épars dans de rares logettes. On remarque souvent des plasmocytes.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 8.

AU TOTAL

Tous les prélèvements comportent une métastase.

La masse osseuse est très augmentée du fait d'une ossification métaplasique intense.

La fibrose est importante et il ne persiste que de très rares éléments hématopoïétiques.

Malgré cela la numération est normale.

OBSERVATION N° 25

Madame COU.... Rosa, 69 ans, est hospitalisée dans le service du Pr DE SEZE pour une fracture pathologique du col du fémur droit.

L'intervention est récusée en raison de l'état général de la malade.

La biospie d'un nodule sous cutané révèle une métastase d'un adénocarcinome peu différencié dont l'origine digestive est évoquée.

Le bilan biologique montre :

- une calcémie à 81 mg/l.
- une V.S. à 20/36.
- une numération sanguine : 2,9.millions de globules rouges et 32 000 leucocytes.

La malade décède dans un tableau de mycose digestive et d'infection pulmonaire.

A l'autopsie

On retrouve une métastase hépatique d'un adénocarcinome : la tumeur primitive n'est pas retrouvée malgré une dissection soigneuse.

On note une aspergillose pulmonaire et des lésions de bronchopneumonie.

Les prélèvements effectués au niveau des ailes iliaques et du fémur montrent la présence de métastases.

Dans l'os iliaque droit on trouve une nappe de cellules indépendantes dans une trame collagène grêle. Les travées osseuses au sein de la métastase sont creusées de très nombreuses encoches de résorption occupées le plus souvent par des cellules tumorales.

Dans l'os iliaque gauche les cellules tumorales sont disposées en travées ou en lobules plus ou moins massifs, à la périphérie desquels on note quelques rares fibres de réticuline. En certains points on ne voit aucune fibrose. On note d'autre part des emboles tumoraux vasculaires.

Les travées osseuses comportent quelques encoches occupées au sein de la tumeur par des cellules tumorales et en périphérie du foyer par des ostéoclastes.

Au niveau du fémur on note une fibrose importante, péri-tumorale, les ostéoclastes sont très nombreux mais on se trouve à proximité du foyer de fracture.

Les autres prélèvements montrent une diminution de la masse osseuse sans activité ostéoclastique notable. Les corticales sont spongiosées.

La richesse médullaire est différente d'un prélèvement à l'autre. Elle est très augmentée au niveau du sternum (75 %) et un peu diminuée dans l'aile iliaque droite (25 %), la normale pour l'âge étant de 40 % environ.

On note une érythroblastose et une plasmocytose diffuses et importantes.

L'appréciation de l'éosinophilie est difficile du fait d'une mauvaise conservation de ces éléments.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 9.

Au total :

Chez cette malade on retrouve une métastase sans fibrose et une richesse médullaire inégale d'un os à l'autre.

OBSERVATION N° 29 :

Madame DUB..... M. Louise, 89 ans, est hospitalisée dans le service du Pr RYCKEWAERT pour artérite des membres inférieurs, dans un état de deshydratation sévère et de dénutrition.

L'exploration radiologique montre une image suspecte au niveau de l'estomac;

Le bilan biologique montre :
- une calcémie à 71 mg/l.
- une V.S. à 72/97.

l'hémogramme montre 10 g/100 ml d'hémoglobuline et 16 000 leucocytes.

La malade décède dans un tableau de cachexie.

A l'autopsie :

On retrouve un arrhénoblastome ovarien envahissant le petit bassin, avec des métastases hépatiques et péritonéales. Les ganglions coronnaires stomachiques sont envahis et compriment l'estomac.

Il existe des foyers de métaplasie myéloïde de la rate

Seul le prélèvement de vertèbre montre une métastase formée de travées cellulaires souvent bordées par des capillaires et soutenues par un réseau très grêle de fibres de réticuline et de collagène.

Il existe quelques encoches de résorption occupées par des ostéoclastes, aux confins de la métastase. Dans cette même zone on note une ossification métamorphique qui prend des aspects ramifiés, arborescents, implantés sur une travée d'os ancien.

Sur tous les prélèvements la masse osseuse est diminuée. En particulier la corticale n'est plus constituée que par une mince travée osseuse pas plus épaisse qu'une travée d'os spongieux.

La richesse médullaire est très augmentée surtout vu l'âge de la malade. Cette richesse est encore plus importante autour de la métastase. On note aussi une plasmocytose très importante.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 10.

Au total :

Cette observation a comme point saillant une augmentation très importante de la richesse médullaire avec une plasmocytose élevée. Il est à noter qu'il existe une métaplasie myéloïde de la rate.

OBSERVATION N° 31 :

Monsieur CAL..... P, 68 ans est hospitalisé dans le service du Pr LAMOTTE pour artérite des membres inférieurs. Au cours de l'hospitalisation on découvre un gros foie marronné.

Le malade décède dans un tableau d'hémorragie digestive.

A l'autopsie :

On découvre un ulcère chronique du duodénum, perforé et bouché dans une tumeur de la tête du pancréas. Il existe

des métastases hépatiques, spléniques, pulmonaires et surrénaliennes.

Des prélèvements osseux ont été effectués au niveau des deux ailes iliaques et du sternum.

Dans le sternum on trouve une métastase bien différenciée, formée de tubes glandulaires réguliers, tassés les uns contre les autres.

En certains points on retrouve quelques fibres de réticuline autour de ces tubes et de très rares fibres collagènes. La masse osseuse est peu modifiée.

Les deux autres prélèvements ont une masse osseuse normale.

La richesse médullaire est un peu diminuée dans l'aile iliaque droite et on note des signes d'irritation médullaire diffus.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 11.

Au total :

On retrouve une métastase bien différenciée. La fibrose est en de nombreux points absente. Quand elle existe elle est limitée à de rares fibres de réticuline et parfois de collagène disposées entre les tubes.

TABLEAU N° 3

OBSERVATION N° 2

Mr ROO... Robert, 57 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	0	0	0	0
	Masse osseuse	↘	↘	↘ ±	↘
	Construction osseuse	0	0	0	0
Encoches	nues	0	0	0	0
Encoches	cellules tumorales	0	0	0	0
Encoches	ostéoclastes	*	1	*	*
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	0	0	0	0
	Richesse Médullaire	70 %	70 %	85 %	80 %
	Erythroblastes	++	++	++	++
	Eosinophiles	+++	+++	+++	+++
	Plasmocytes	+++	+++	+++	++
	Mégacaryocytes	+	+	+	+
	Myéloblastes	++	++	+++	+++

Pour l'os

- ↗ Augmenté
- = Normale
- ↘ Diminué
- ↘↘ Très diminué
- * Présent
- F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

- ± Présents, normaux
- + Augmenté modérément
- ++ Augmenté nettement
- +++ Très augmenté
- 0 Absent

TABLEAU N° 4

OBSERVATION N° 4

Mr GER... André, 40 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	0	0	0	0
	Masse osseuse	↘	=	↘ ±	⇊
	Construction osseuse	0	0	0	0
Encoches	nues		*	*	*
Encoches	cellules tumorales				
Encoches	ostéoclastes	*			
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	0	0	0	0
	Richesse Médullaire	60 %	50 %	50 %	40 %
	Erythroblastes	++	+	++	++
	Eosinophiles	++	++	++	+
	Plasmocytes	+	+	+	+
	Mégacaryocytes	+	+	+	+
	Myéloblastes	++	+	++	+

Pour l'os

↗ Augmenté
= Normale
↘ Diminué
⇊ Très diminué
* Présent
F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux
+ Augmenté modérément
++ Augmenté nettement
+++ Très augmenté
0 Absent

TABLEAU N° 5

OBSERVATION N° 5

Mme WES... Gratienne, 65 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	+	0	+	0
	Masse osseuse	↘	↘ ±	↘↘	↘↘↘
	Construction osseuse	±	0	++	0
Encoches	nues	F	*	0	*
Encoches	cellules tumorales	*	0	*	0
Encoches	ostéoclastes	0	0	0	0
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	+	0	++	0
	Richesse Médullaire	40 %	30 %	60 %	0 à 20%
	Erythroblastes	±	±	±	±
	Eosinophiles	±	±	±	±
	Plasmocytes	++	++	++	++
	Mégacaryocytes	±	±	±	±
	Myéloblastes	+	±	+	+

Pour l'os

↗ Augmenté

= Normale

↘ Diminué

↘↘ Très diminué

* Présent

F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux

\+ Augmenté modérément

++ Augmenté nettement

+++ Très augmenté

0 Absent

TABLEAU N° 6

OBSERVATION N° 11

Mr TEL... J. Marie, 29 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	0	0	0	0
	Masse osseuse	=	↘ ±	↘ ±	⇊
	Construction osseuse	0	0	0	0
Encoches	nues	0	*	*	0
Encoches	cellules tumorales	0	0	0	0
Encoches	ostéoclastes	0	0	0	0
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	0	0	0	0
	Richesse Médullaire	30 %	40 %	50 %	25 %
	Erythroblastes	±	++	++	++
	Eosinophiles	+	++	+	++
	Plasmocytes	++	+++	+++	+++
	Mégacaryocytes	±	±	±	±
	Myéloblastes	±	±	±	±

Pour l'os

↗ Augmenté
= Normale
↘ Diminué
⇊ Très diminué
* Présent
F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux
+ Augmenté modérément
++ Augmenté nettement
+++ Très augmenté
0 Absent

TABLEAU N° 7

OBSERVATION N° 19

Mme CHA... Monique, 38 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	0	0	0	0
	Masse osseuse	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘
	Construction osseuse	0	0	0	0
Encoches	nues	*	*	*	*
	cellules tumorales	0	0	0	0
	Ostéoclastes	0	0	0	0
Nécrose	Osseuse	0	0	0	0
	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	0	0	0	0
	Richesse Médullaire	40 %	50 %	55 %	50 %
	Erythroblastes	++	++	++	++
	Eosinophiles	+	++	++	++
	Plasmocytes	+	+	+	+
	Mégacaryocytes	+	+	+	+
	Myéloblastes	+	+	+	+

Pour l'os

↗ Augmenté

= Normale

↘ Diminué

Très diminué

* Présent

F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux

\+ Augmenté modérément

++ Augmenté nettement

+++ Très augmenté

0 Absent

TABLEAU N° 8

OBSERVATION N° 21

Mr FER... Georges, 68 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	+	+	+	+
	Masse osseuse	↗	↗	↗	↗
	Construction osseuse	+	+	+	+
Encoches	nues	0	0	0	0
	cellules tumorales	0	0	0	0
	Ostéoclastes	*	*	*	*
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	++	++	++	++
	Richesse Médullaire	0	5 %	5 %	5 %
	Erythroblastes	-	-	-	-
	Eosinophiles	-	-	-	-
	Plasmocytes	+	+	+	+
	Mégacaryocytes	-	-	-	-
	Myéloblastes	-	-	-	-

Pour l'os

↗ Augmenté

= Normale

↘ Diminué

⇘ Très diminué

* Présent

F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux

\+ Augmenté modérément

++ Augmenté nettement

+++ Très augmenté

0 Absent

TABLEAU N° 9

OBSERVATION N° 25

Mme COU... Rosa, 69 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum	Trochanter
	Métastase	+	+	0	0	+
	Masse Osseuse	↘	↘ ±	↘	↘	↘
	Construction osseuse	0	0	0	0	0
Encoches	nues	0	0	0	0	0
Encoches	cellules tumorales	*	*	0	0	0
Encoches	Ostéoclastes	0	0	*	0	**
Nécrose	osseuse	0	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0	0
	Fibrose	++	0	0	0	++
	Richesse Médullaire	25 %	40 %	50 %	75 %	40 %
	Erythroblastes	++	++	++	++	++
	Eosinophiles	++	++	?	?	++
	Plasmocytes	++	++	++	++	++
	Mégacaryocytes	+	±	±	±	±
	Myéloblastes	++	+	+	+	+

Pour l'os

↗ Augmenté

= Normale

↘ Diminué

↘↘ Très diminué

* Présent

F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux

\+ Augmenté modérément

++ Augmenté nettement

+++ Très augmenté

0 Absent

TABLEAU N° 10

OBSERVATION N° 29

Mme DUB... M.Louise, 89 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Vertèbre	Sternum
	Métastase	0	0	++	0
	Masse osseuse	⇘	↘	↘	↘
	Construction osseuse	0	0	0	0
Encoches	nues	*	0	0	*
Encoches	cellules tumorales	0	0	0	0
Encoches	ostéoclastes	0	0	*	0
Nécrose	osseuse	0	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	0	0	0
	Fibrose	0	0	±	0
	Richesse Médullaire	80 %	80 %	95 %	90 %
	Erythroblastes	+	+	+	+
	Eosinophiles	+	++	++	++
	Plasmocytes	+++	+++	+++	+++
	Mégacaryocytes	—	—		—
	Myéloblastes	+			

Pour l'os

- ↗ Augmenté
- = Normale
- ↘ Diminué
- ⇘ Très diminué
- * Présent
- F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

- ± Présents, normaux
- + Augmenté modérément
- ++ Augmenté nettement
- +++ Très augmenté
- 0 Absent

TABLEAU N° 11

OBSERVATION N° 31

Mr CAl... P., 68 ans

	Prélèvement	Iliaque droit	Iliaque gauche	Sternum
	Métastase	0	0	+
	Masse osseuse	=	=	↘
	Construction osseuse	0	0	0
Encoches	nues	0	*	0
Encoches	cellules tumorales	0	0	*
Encoches	ostéoblastes	*	0	0
Nécrose	osseuse	0	0	0
Nécrose	médullaire	0	±	0
	Fibrose	0	0	0
	Richesse Médullaire	20 %	50 %	50 %
	Erythroblastes	+	++	+
	Eosinophiles	+	++	+
	Plasmocytes	+	++	+++
	Mégacaryocytes	0	+	+
	Myéloblastes	+	+	+

Pour l'os

↗ Augmenté
= Normale
↘ Diminué
↘↘ Très diminué
* Présent
F Fibrose dans les encoches

Pour la moëlle

± Présents, normaux
+ Augmenté modérément
++ Augmenté nettement
+++ Très augmenté
0 Absent

Ossification métaplasique

Observation n°5 : Cancer du sein .

Ossification métaplasique au sein d'une fibrose collagène . L'os néoformé ne présente pas de structure lamellaire . Il forme une arborescence implantée sur une travée d'os ancien .

Passage progressif d'une fibrose grêle à une zone collagène dense , puis ostéoïde , au contact de l'os préexistant . Les éléments cellulaires prennent un agencement ostéoblastique au contact de l'os néoformé .

Disposition arborescente de l'os néoformé , avec un agencement ostéoblastique des éléments cellulaires à proximité de travées de cellules tumorales .

Ossification métaplasique

Observation n° 21 : Cancer de la prostate .

Néoostéogénèse importante réduisant les espaces médullaires à de petites logettes occupées par des cellules tumorales ensérrées par une fibrose collagène

L'examen en lumière polarisée souligne l'aspect lamellaire de l'os ancien contrastant avec la structure irrégulière de l'os métaplasique .

Observation n° 25 : Adénocarcinome d'origine indéterminée

Métastase sans fibrose .

Lobules tumauraux métastatiques , sans fibrose , au sein d'une lacune médullaire . La travée osseuse en regard présente de multiples encoches nues .

Résorption ostéoclastique

Ostéoclaste actif résorbant une travée osseuse au sein de la métastase . Les expansions digiformes de l'ostéoclaste donnent un aspect flou à la zone de contact avec l'os .

ANALYSE DES OBSERVATIONS

L'analyse de nos 43 observations mérite d'être détaillée, ce que nous ferons en étudiant successivement :

A - Les métastases : - leur fréquence,
- leur aspect.

B - Les réactions de l'os chez nos malades.

I . Les modifications quantitatives globales.
. La masse osseuse.

II. Les modifications qualitatives de la trame osseuse.

1) Phénomènes responsables de la diminution de la masse osseuse:
- raréfaction lisse,
- nécrose osseuse,
- résorption ostéoclastique,
- résorption par les cellules tumorales.

2) Phénomènes de construction osseuse :
- Ossification périostée,
- ossification endostale,
- ossification métamorphique.

C - Les réactions du tissu hématopoïétique.

I . Les modifications quantitatives.
. La richesse médullaire.

II. Les modifications qualitatives :
- L'érythroblastose.
- L'éosinophilie.
- La plasmocytose.
- La mégacaryocytose.
- La myéloblastose.

D - Les relations entre les variations de la masse osseuse et de la moëlle.

E - La fibrose médullaire.

A) LES METASTASES

Nous avons retrouvé une métastase sur au moins un, et souvent plusieurs prélèvements, chez 23 de nos 43 sujets, soit dans 53 % des cas.

Cette proportion est beaucoup plus importante que celles trouvées par COPELAND, GESCHICKTER, et plus récemment, par CHOMETTE (24 %).

Ceci s'explique peut-être par le fait que nous avons effectué quatre prélèvements dans presque tous les cas et que nous avons étudié le squelette pelvien qui est atteint 17 fois soit dans plus de 73 % de nos cas avec métastase.

Notre recrutement est d'autre part particulier puisque l'hôpital Lariboisière comporte deux importants services de rhumatologie (Services de Mr le Pr RYCKEWAERT et de Mr le Pr D SEZE).

Le nombre de malades hospitalisés pour des manifestations osseuses de leur cancer est donc probablement plus élevé qu'ailleurs.

Nous ne nous étendrons pas longuement sur l'aspect histologique des métastases. Disons seulement que le diagnostic de métastase est en général facile, probablement du fait de la taille de nos prélèvements (2 à 3 cm^2 en général).

L'état de différenciation du tissu tumoral peut être varié d'un prélèvement à l'autre. Nous avons parfois retrouvé des emboles tumoraux, mais toujours associés à un développe-

ment de la métastase dans le tissu médullaire lui-même.

Le tissu tumoral édifie le plus souvent son stroma propre, et nous avons pratiquement toujours retrouvé une fibrose collagène, ou parfois seulement réticulinique, associée à nos métastases.

Dans 3 cas seulement (soit dans un peu plus de 5 % de nos métastases), nous n'avons pas pu mettre en évidence de fibrose. La question de cette fibrose fera l'objet d'un chapitre spécial.

Nous indiquons ci-dessous les tumeurs primitives rencontrées chez nos malades.

Carcinomes

voile du palais	1	Prostate	3
bronche (épidermoïde)	4	sein	7
bronche (glandulaire)	1	utérus	2
langue	1	ovaire (arrhénoblastome)	1
oesophage	2	corticosurrénale	1
colon	4	origine indéterminée	4
pancréas	6		
vésicule biliaire	1	Sarcomes	
foie(hépatome sur cirrhose)	1	lipomyxosarcome	1
rein	2	Tumeurs Naeviques	1
			43

Celles qui ont donné des métastases osseuses sont :

voile du palais	1	prostate	2
bronche	3	sein	5
langue	1	ovaire	1
pancréas	5	lipomyxosarcome	1
foie	1	origine indéterminée	2
rein	1		

Nous voyons donc, à partir de cette modeste statistique, que pratiquement tout cancer primitif peut déterminer une métastase osseuse, et que les localisations initiales les plus fréquentes se retrouvent (pour nous) au niveau du sein, du pancréas et des bronches.

B) LES REACTIONS DE LA TRAME OSSEUSE AU COURS DES METASTASES

I - VARIATIONS QUANTITATIVES GLOBALES DU TISSU OSSEUX : ETUDE DE LA MASSE OSSEUSE.

Définition : La masse osseuse est le rapport, exprimé en pourcentage, du volume de tissu osseux proprement dit sur le volume total de l'os (tissu osseux + tissu médullaire).

On peut calculer cette masse sur coupe histologique, en considérant que sur une section infiniment fine, le rapport des volumes est égal au rapport des surfaces.

La masse osseuse peut être évaluée de façon objective, en "comptant" la surface de l'os à l'aide d'oculaires intégrateurs (BORDIER et Coll.), ou de façon subjective. Cette méthode, tout en étant moins précise, ne permettant pas de détecter les très faibles variations de la masse osseuse, donne de bons résultats quand elle est utilisée par un observateur entraîné.

C'est cette seconde méthode que nous avons utilisée. Nous avons tenu compte, pour l'interprétation de la masse osseuse, des variations dues à la sénescence, décrites en particulier par COURPON.

Analyse de nos cas personnels.

Notons tout d'abord que, chez un même malade, la masse osseuse nous a paru de même densité sur les différents prélève-

examinés, compte tenu des variations physiologiques.

Dans les très rares cas où il y avait une divergence (3 fois sur 20 cas sans métastase et 5 fois sur 23 cas avec métastase), nous avons fait une évaluation moyenne.

Signalons que la masse osseuse est la traduction d'un équilibre réalisé entre les phénomènes de lyse et de construction osseuse. Une masse osseuse diminuée ne signifiant donc pas l'absence de tout phénomène de néoostéogénèse.

1) Sujets sans métastase osseuse

La masse osseuse, chez les sujets sans métastase, est diminuée de façon très importante et diffuse dans 4 cas (soit 20 % des cas).

Cette diminution de la masse osseuse est due à un amincissement marqué et à une raréfaction des travées de l'os spongieux. La corticale est souvent spongiosée et la limite entre os spongieux et corticale devient difficile à retrouver.

Au maximum, la corticale est réduite à une mince travée, pas plus épaisse qu'une travée d'os spongieux.

Notons qu'une diminution très importante et diffuse de la masse osseuse se rencontre chez les sujets de 38 ans, 47 ans 62 et 87 ans. Cet aspect ne semble donc pas lié à l'âge.

2) Sujets porteurs d'au moins une métastase osseuse

La masse osseuse, chez ces sujets, est diminuée ou très diminuée dans 17 cas (soit 74 % des cas). Elle est augmentée dans 3 cas (soit 13 %) : deux cancers du sein et un cancer prostatique.

Les résultats sont regroupés dans le tableau n° 12, ci-après.

TABLEAU N° 12

E T U D E D E L A M A S S E O S S E U S E

Masse Osseuse	Cas avec Méta		Cas sans Méta		Total	
Normale	3	13 %	3	15 %	6	14 %
↘	15	65 %	13	65 %	28	65 %
↘↘	2	9 %	4	20 %	6	14 %
↗	3	13 %			3	7 %
Total	23	53 %	20	47 %	43	100 %

Il nous semble donc que les sujets porteurs d'une formation tumorale maligne présentent, plus fréquemment que les sujets normaux, une diminution diffuse de la masse osseuse. Ceci ne semble pas lié à la présence de métastase. En effet, il n'existe aucune différence dans la diminution de la masse osseuse, chez les cancéreux, entre les cas avec métastase et les cas sans atteinte décelable.

Par contre, nous n'avons trouvé de foyers d'ostéoformation que dans 3 cas, et ceci toujours au contact de foyers tumoraux.

Pour préciser ce point, nous avons analysé, non plus les cas globaux, mais les prélèvements osseux (en règle 4, ou plus, pour chaque malade).

Les résultats sont colligés dans le tableau n° 13, ci-après.

TABLEAU N° 13

MASSE OSSEUSE EN FONCTION DES PRELEVEMENTS

Masse Osseuse	Sujets présentant une métastase Prélev. avec Méta		Prélev. sans Méta		Sujets sans Métastase	
Normale	10	17 %	7	17 %	17	22 %
↘	33	56 %	25	60 %	39	49 %
↘↘	4	7 %	10	23 %	23	29 %
↗	12	20 %	0	-	0	-
Total	59		42		79	

Signalons que nous n'avons pu évaluer la masse osseus de 4 des 83 prélèvements provenant de sujets sans métastase parce qu'ils ne comportaient que la corticale de l'os.

L'analyse de ce tableau nous montre que l'ostéoforma- tion, inexistante chez les cancéreux sans métastase décelable nulle également sur les prélèvements osseux ne contenant pas de foyers tumoraux chez les sujets ayant par ailleurs une ou plusieurs localisations osseuses, est au contraire relativeme fréquente (20 %) au contact de la métastase.

Cela signifie donc que cette condensation osseuse est directement liée à la présence de la métastase.

Au total :

La masse osseuse de nos sujets est diminuée :
- dans 74 % des cas avec métastase,
- dans 85 % des cas sans métastase.

Elle est normale chez 14 % environ des sujets dans le deux séries.

Elle est augmentée chez 13 % des sujets porteurs de

II - LES MODIFICATIONS QUALITATIVES DE LA TRAME OSSEUSE

1) Phénomènes responsables de la diminution de la masse osseuse

a) La "raréfaction lisse"

Elle est décrite par RAUBER, STREIF et POISSONNET (1963) pour qui elle correspond à un amincissement des lamelles osseuses au contact des cellules tumorales. CHOMETTE et Coll. (1964) la décrivent comme une résorption sans intervention cellulaire apparente, au sein de la métastase ou à distance, dans le même os. Ils la rencontrent très fréquemment.

Il nous semble que cette "raréfaction lisse" correspond à une sorte d'ostéoporose que nous ne pouvons expliquer mais que nous avons souvent constatée, en particulier dans nos observations n° 5 et n° 19.

b) La nécrose osseuse

Signalée incidemment par COPELAND (1931) qui décrit des ostéoclastes détruisant une lamelle d'os mort au sein d'une métastase, elle est fréquemment retrouvée par MILCH (1951) et par MEYER (1957) dans leurs séries respectives de 241 et 320 cas.

RAUBER la retrouve deux fois sur 11 biopsies et DIEBOLD 4 fois sur 26.

Pour CHOMETTE, elle est la modalité la plus fréquente de lyse osseuse. Elle succède à un infarctus massif atteignant aussi la moëlle adjacente, ou bien survient dans un foyer tumoral floride.

Cette nécrose osseuse nous a semblé exceptionnelle. Nous ne l'avons rencontrée que 2 fois sur notre série de 59 prélèvements avec métastase.

c) La résorption ostéoclastique

C'est le mode physiologique le plus courant de résorption osseuse. On l'observe également dans divers processus pathologiques tels que l'hyperparathyroïdie, la maladie de Paget, les réparations post-fracturaires.

Curieusement, la plupart des auteurs ne lui accordent pas une place importante dans les phénomènes de résorption osseuse au cours de métastases. COPELAND, lui, laisse un rôle secondaire par rapport à la lyse due aux cellules tumorales.

SHARPE la retrouve si rarement qu'il pense qu'elle ne peut être seule à l'origine de la lyse osseuse.

Pour MILCH, les cellules plurinucléées retrouvées au contact des travées osseuses, seraient le plus souvent des cellules tumorales.

CHOMETTE lui aussi attribue aux ostéoclastes un rôle secondaire, consistant à résorber le tissu osseux dont la vitalité a été compromise par des troubles circulatoires.

Par contre, MEYER constate très fréquemment une résorption active de l'os en rapport avec la présence d'ostéoclastes dans les lacunes osseuses.

Nos constatations sont très proches de celles de MEYER. Nous avons en effet retrouvé des encoches de résorption sur 91 % de nos prélèvements qui comportent des métastases et sur 72 % des prélèvements sans métastase. Dans le tiers des cas, ces encoches contiennent des ostéoclastes.

Sur les prélèvements avec métastase, cette activité ostéoclastique se voit surtout en périphérie du foyer tumoral au contact de la métastase et parfois en son sein même.

Nous avons donc tendance à considérer la résorption ostéoclastique comme l'un des plus importants mécanismes de l'ostéolyse.

d) La résorption osseuse par les cellules tumorales

La plupart des auteurs attribuent aux cellules tumorales métastatiques un pouvoir de lyse osseuse. Mais ce pouvoir n'a jamais été en fait constaté.

Pour COPELAND, BRUNSCHWIG et SHARPE, ce processus est responsable de la plus grande partie de la résorption osseuse au cours des métastases. MILCH décrit l'action de cellules multinucléées auxquelles il donne une origine tumorale sans qu'apparaisse clairement ce qui les différencie des ostéoclastes. Pour MEYER, les massifs de cellules tumorales auraient une action lytique par la pression mécanique qu'elles exercent sur l'os. Il attribue néanmoins à ce mécanisme une importance secondaire, par rapport à l'activité ostéoclastique. CHOMETTE retrouve, dans de rares cas, des cellules tumorales enchassées dans des travées osseuses en résorption. Ces cellules lui paraissent présenter un potentiel érosif indéniable.

Pour notre part, si nous retrouvons fréquemment (sur 38 % de nos prélèvements avec métastase) des cellules tumorales dans les encoches de résorption, nous ne pouvons cependant dire avec certitude si ces éléments tumoraux ont creusé ces encoches ou les ont colonisées secondairement.

De plus, nous n'avons trouvé nulle part de signe évident de l'activité ostéolytique de ces éléments cellulaires. Ceux-ci ont le même aspect morphologique, qu'ils se trouvent au sein de la tumeur, ou au contact des travées osseuses. Or, on sait que les ostéoclastes présentent, pendant leur phase de résorption active, de fines indentations de leur membrane en contact avec l'os, indentations qui s'imbriquent dans des micro lacunes de l'os, donnant un aspect flou, un peu strié, à la zone de contact.

Donc, bien qu'il nous soit difficile d'être formel, nous n'avons trouvé, ni dans la littérature, ni dans nos cas personnels, d'argument décisif en faveur de l'activité résorptive des éléments tumoraux.

Mais des travaux récents (POWLES, MUNDY, TASHJIAN, BREWER) ont démontré qu'un certain nombre de cellules tumorale humaines ou animales, sécrètent des corps capables de stimuler l'activité des ostéoclastes en culture de tissus.

MUNDY (1974) étudie 18 cas de myélome. Le surnageant des cultures de cellules tumorales provenant de ces 18 sujets stimule les ostéoclastes in vitro. Le plasma de 14 de ces malades est également actif sur les ostéoclastes.

L'examen histologique retrouve dans tous les cas une intense résorption ostéoclastique à la périphérie des foyers myélomateux.

MUNDY en déduit que les cellules du myélome sécrètent un (ou des) facteur (s) capable(s) d'activer les ostéoclastes. Selon l'importance de cette sécrétion, elle n'aurait qu'une traduction locale, ou bien apparaîtrait dans le sang circulant.

Nous reviendrons sur cet aspect du problème dans le paragraphe suivant.

e) Tentative d'interprétation de la diminution de la masse osseuse chez les sujets sans métastase

Nous avons vu que chez 85 % de nos sujets qui ne présentent pas de métastase décelable, la masse osseuse est diminuée de façon diffuse (tableau n° 12).

Chez tous ces malades, on retrouve des encoches de résorption sur un au moins des prélèvements osseux. Ces encoches sont dans 25 % des cas, occupées par des ostéoclastes (tableaux n° 14 et n° 15).

Il nous semble donc que nous pouvons évoquer, à l'origine de cette diminution diffuse de la masse osseuse, un facteur général lié au cancer, agissant peut-être par l'intermédiaire d'une stimulation de l'ostéoclasie.

Bien que, à notre connaissance, nos malades sans métastase ne présentaient pas d'hypercalémie, il nous a semblé intéressant de rapprocher nos constatations de celles de POWLES.

En effet, POWLES étudie en 1973 10 tumeurs malignes (bronchiques, rénales, ovariennes, pancréatiques et sarcomateuses), et une tumeur bénigne du sein, qui s'accompagnent d'une hypercalcémie et d'une hypophosphorémie.

Le dosage de l'hormone parathyroïdienne ainsi que de ses précurseurs et métabolites, est négatif chez tous ces malades, aussi bien dans le sang que dans les tumeurs.

Des extraits de ces tumeurs se sont montrées capables d'augmenter l'activité des ostéoclastes in vitro.

L'ablation de la tumeur (ou une autre thérapeutique antitumorale active) a amené une rémission des signes cliniques et biologiques d'hypercalcémie chez 9 de ces 11 malades.

Le mécanisme de l'activation des ostéoclastes, apparemment complexe, qui fait intervenir plusieurs facteurs n'est pas encore élucidé.

On sait, après les travaux de TASHJIAN sur le fibrosarcome de la souris que dans ce cas, le facteur en cause est une prostaglandine E2, mais pour les tumeurs humaines, on en est encore au stade des hypothèses.

En résumé :

- Dans nos cas avec métastase osseuse, nous n'avons nulle part trouvé de signe évident de l'activité directement ostéolytique des cellules tumorales. Par contre, nous avons vu de nombreux ostéoclastes dans les encoches de résorption en périphérie des foyers tumoraux.

Sans pouvoir éliminer formellement une éventuelle action directe des cellules tumorales, nous avons tendance à

considérer l'ostéoclasie comme l'un des plus importants facteurs de l'ostéolyse.

La nécrose osseuse nous a paru exceptionnelle chez nos sujets.

- Dans nos cas sans métastase osseuse, nous pensons que la diminution diffuse de la masse osseuse doit être mise sur le compte d'un facteur d'ordre général, lié au cancer. Ce facteur agissant peut-être par l'intermédiaire des ostéoclastes.

Au total :

L'étude des phénomènes de résorption osseuse chez nos malades cancéreux présentant ou non une métastase osseuse, nous paraît mettre en évidence l'importance du rôle des ostéoclastes et l'existence probable d'un facteur général lié au cancer, stimulant ces ostéoclastes.

TABLEAU N° 14

PROPORTION DES PRELEVEMENTS COMPORTANT DES ENCOCHES DE RESORPTION CHEZ NOS MALADES AVEC ET SANS METASTASE OSSEUSE

Proportion	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase	
1 prélèvement sur 4	1	5 %	2	10 %
2 prélèvements sur 4	1	5 %	2	10 %
3 prélèvements sur 4	7	30 %	1	5 %
Tous les prélèvements	14	60 %	12	60 %
Aucun prélèvement	0	-	3	15 %
TOTAL	23		20	

TABLEAU N° 15

CONTENU DES ENCOCHES DE RESORPTION
(ANALYSE SUR LE NOMBRE TOTAL DES PRELEVEMENTS)

	Cas avec métastases				Cas sans métastase	
	Prélèvement avec meta.		Prélèvement sans méta.			
Pas d'encoche	6	9 %	9	22 %	26	32 %
Encoches nues	9	13 %	19	45 %	36	43 %
Ostéoclastes	27	42 %	14	33 %	21	25 %
Cellules tumorales	24	36 %	0	-	0	-
TOTAL	66		42		83	

N.B. Les totaux plus élevés que le nombre de prélèvements s'expliquent par le fait que nous avons compté deux fois les prélèvements comportant deux types d'encoches.

2°) Les phénomènes de construction osseuse

Ils ne sont vus que sur les prélèvements comportant une métastase. Nous en avons noté sur 21 de nos 59 prélèvements qui entrent dans ca cadre. Dans 16 cas seulement la masse osseuse de ces prélèvements était augmentée.

La néo-ostéogénèse étant constamment associée à des phénomènes de lyse osseuse comme l'ont constaté BRUNSCHWIG, SHARPE, RAUBER et CHOMETTE. Les modifications de la masse osseuse sont fonction de l'importance relative de ces deux phénomènes.

La néo-ostéogénèse peut survenir par trois mécanismes

- L'ossification périostée
- L'ossification endostale
- L'ossification métamorphique.

a - L'ossification périostée :

Ce mécanisme est cité comme mode de néo-ostéogénèse par SHARPE et par MILCH.

BRUNSCHWIG décrit trois métastases dans un tibia, une clavicule et un fémur. Ces métastases ont entraîné une déformation fusiforme de ces os, refoulant le périoste.

L'examen histologique de ces trois pièces a montré la présence de travées osseuses grêles, parallèles entre elles disposées perpendiculairement à l'axe de l'os, soulevant le périoste.

Ces aspects ont été reproduits expérimentalement en greffant un adénocarcinome transplantable dans des fémurs de rats.

Comme RAUBER et CHOMETTE nous pensons qu'il s'agit d'un type d'ostéogénèse rare. Si CHOMETTE n'en a vu que sur des os de petit calibre, nous n'avons eu aucune modification de ce type dans notre série.

b - L'ossification endostale

Elle consiste en l'apposition de nouvelles couches d'os sur des lamelles préexistantes. Les ostéoblastes se disposent le long de ces lamelles et exrrètent du tropocollagène qui est polymérisé à l'extérieur des cellules en fibres collagènes (ostéoïde). Ces fibres, disposées parallèlement aux lamelles osseuses vont se calcifier secondairement. C'est la superposition de ces couches successives qui donnent à l'os son aspect lamellaire.

Ce mode de formation d'os nouveau est rarement décrit au cours des métastases osseuses.

RAUBER note l'existence en périphérie du tissu tumoral de lamelles osseuses bordées d'ostéoïde doublée d'un liseré ostéoblastique.

MEYER décrit des appositions d'os nouveau sur des lamelles préexistantes mais ne donne pas de précision sur la structure lamellaire ou non, ni sur l'éventuelle existence d'une bordure ostéoblastique.

c - L'ossification métaplasique

Elle correspond à la transformation de tissu conjonctif banal en tissu osseux.

COPELAND décrit la transformation des fibroblastes en ostéoblastes et du collagène en ostéoïde en périphérie des métastases. Dans une optique très finaliste il interprète ces faits comme un moyen de défense de l'os contre l'extension de la tumeur.

Pour SHARPE la quantité d'os néoformé est en relation directe avec l'importance de la fibrose. Il insiste sur le fait qu'il n'y a pas d'ostéoformation autour des métastases sans fibrose.

CHOMETTE note que dans l'os spongieux la néo-ostéogénèse revêt habituellement la forme d'une "endostose très anarchique ... Elle forme alors des plages orientées irrégulièrement, en "algue", en pointe d'expansion, en touffes ramifiées, qui circonscrivent des nodules cancéreux. Les lamelles néoformées, habituellement très grêles et dépourvues de lignes de cémentation renferment de nombreux ostéocytes. Elles s'implantent généralement sur des travées osseuses préexistantes..."

Les aspects que nous avons observés correspondent assez précisément à la description de CHOMETTE ; cependant dans les cas où elles sont peu importantes, les plages de néo-ostéogénèse ne se disposent pas en "algue" ou en "touffe", mais forment une couche plus ou moins régulière sur les travées d'os ancien dont elles se distinguent par un aspect finement fibrillaire, en "feutrage" ou un peu "grumeleux", particulièrement net à l'examen en lumière polarisée.

Si nous n'avons pas, sur nos prélèvements, rencontré les aspects typiques de l'ossification endostale décrite par RAUBER, nous avons vu des aspects d'opposition régulière qui en sont très voisins..

En effet nous avons souvent noté en périphérie de celles de nos métastases qui s'accompagnent d'une ostéoformation, des structures osseuses lamellaires plus ou moins régulières, en général plus minces que dans un os normal.

Ces structures diffèrent de l'os métaplasique typique qui leur est toutefois toujours associé. On peut parfois observer sur une travée ancienne, une couche d'os métaplasique typiquement "grumeleux", en "feutrage", recouvert par une couche d'os lamellaire. Parfois nous avons pu individualiser quelques ostéoblastes sagement alignés le long d'une lamelle néoformée.

Nous pensons donc que l'ossification au cours des métastases est en fait de type mixte, endostal en partie, et métaplasique surtout.

C) LES REACTIONS DU TISSU HEMATOPOIETIQUE AU COURS DES METASTASES OSSEUSES

Les réactions du tissu hématopoïétique au cours des métastases osseuses ont fait l'objet de nombreuses études et en particulier tout dernièrement dans notre laboratoire (HENON Ph., MARSAN C., CYWINER GOLENZER Ch. 1975, Thèse de M. ZITOUNA 1974) sur des prélèvements biopsiques. Il nous a néanmoins paru intéressant de reprendre cette étude sur nos prélèvements autopsiques. Ceux-ci, s'ils ne permettent pas une étude aussi fine des éléments hématopoïétiques du fait de l'autolyse, présentent par contre l'intérêt d'être multiples. Le but de notre travail est donc surtout d'étudier le caractère diffus ou localisé des lésions observées afin de les rattacher soit à une cause locale, au contact de la métastase, soit à une cause générale liée à la maladie cancéreuse.

Nous envisagerons successivement :

- les modifications quantitatives du tissu hématopoïétique
- les modifications qualitatives, signes d"irritation médullaire".

I - LES MODIFICATIONS QUANTITATIVES DU TISSU MEDULLAIRE : LA RICHESSE MEDULLAIRE.

Définition : On peut définir la richesse médullaire comme le pourcentage de tissu hématopoïétique par rapport à l'ensemble du tissu médullaire, c'est-à-dire tissu hématopoïétique et tissu adipeux (HENON Ph., MARSAN C; 1972).

La richesse médullaire ne reste pas constante au cours de la vie.

Sa variation avec l'âge a été étudiée par HARTSOCK et Coll. (1965) sur des prélèvements nécropsiques d'os iliaque. Ils constatent qu'elle est de 80 % entre 0 et 10 ans, qu'elle décroit rapidement pour atteindre 50 % vers l'âge de 35 ans, et se maintient proche de ce taux jusqu'au 65 ans, elle décroit de nouveau après 65 ans.

Ces mêmes auteurs ont remarqué à la suite de CUSTER et AHFELDT (1932) que la moëlle osseuse n'est pas également répartie dans tous les os, qu'au cours de la vie elle se "localise" dans la colonne vertébrale et les ceintures. La moëlle iliaque étant d'autre part plus pauvre (de 10 % environ) que la moëlle sternale vers l'âge de 50 ans.

Nous avons donc sur tous nos prélèvements interprété la richesse médullaire en fonction de l'âge du sujet et du siège du prélèvement.

La richesse médullaire peut être évaluée de façon objective en comptant les éléments hématopoïétiques et adipeux sur une surface donnée. C'est la méthode employée par HARSTOCK et Coll.

On peut aussi l'évaluer de façon "subjective" ces deux méthodes donnent des résultats comparables lorsqu'elles sont utilisées par un observateur entraîné. Nous avons dans notre travail utilisé cette méthode "subjective".

La plupart des études de la richesse médullaire chez le cancéreux ont porté sur des prélèvements uniques. Les auteurs s'étant surtout intéressé à la moëlle au contact de la métastase ou de la fibrose péri-tumorale.

CAZAL (1969), MAYER (1972), DIEBOLD et DEVRED (1972) pensent que l'hypoplasie médullaire est liée à la présence de la métastase et de la fibrose.

Pour CAZAL la moëlle réagirait à l'implantation de la métastase par une hyperplasie, puis le développement de la fibrose entraînerait une aplasie médullaire.

M. ZITOUNA (1974) dans une étude portant sur 45 biopsies médullaires chez des sujets cancéreux trouve une richesse médullaire dans l'ensemble diminuée. Il note que la richesse est plus souvent diminuée sur les prélèvements qui comportent une métastase, et évoque la possibilité d'une action locale du foyer tumoral sur la moëlle osseuse.

L'étude de la richesse médullaire chez nos malades nous a permis de constater qu'elle pouvait être très différente d'un prélèvement à l'autre chez un même sujet (même compte tenu des variations physiologiques).

En effet elle peut être augmentée sur certains prélèvements et normale ou diminuée sur d'autres.

Cette éventualité, qui est présente chez 3 des sujets (23 %) sans métastase osseuse est retrouvée chez 9 des sujets (64 %) qui présentent une métastase osseuse ou plus.

Elle représente 12 cas (44 %) pour l'ensemble de nos sujets.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 16.

TABLEAU N° 16

RICHESSE MEDULLAIRE CHEZ NOS SUJETS AVEC ET SANS METASTASE

Richesse	cas avec métas.		cas sans métas.		Total des cas	
Augmentée	4	29 %	3	23 %	7	26 %
Normale	0		4	31 %	4	15 %
Diminuée	1	7 %	3	23 %	7	26 %
"Variée"	9	64 %	3	23 %	12	44 %
TOTAL	14		13		27	100 %

Nous entendons par richesse médullaire "variée" les cas où la richesse médullaire est très différente d'un os à l'autre.

Dans les cas où elle est monomorphe la richesse médullaire peut être comparée d'un sujet à l'autre. Cette comparaison est présentée dans le tableau n° 17.

TABLEAU N° 17

RICHESSE MEDULLAIRE CHEZ LES SUJETS AVEC ET SANS METASTASE.
CAS MONOMORPHES

Richesse	Cas avec Metas.	Cas sans métas.	Total des cas
Augmentée	4	3	7
Normale	0	4	4
Diminuée	1	3	4
TOTAL	5	10	15

Nous pouvons donc constater que la richesse médullaire semble plus souvent augmentée chez les sujets porteurs d'une métastase osseuse (4 cas sur 5) mais le faible nombre de cas ne permet pas de conclure.

Pour tenter de préciser ce point nous étudions maintenant non plus des cas globaux mais les prélèvements en général, 4 par sujet pris isolément.

Etude de la richesse médullaire sur les prélèvements provenant des sujets porteurs d'au moins une métastase osseuse

La richesse médullaire des sujets porteurs d'une métastase osseuse est modifiée sur près de 80 %.des prélèvements, que ceux-ci ne comportent ou non une métastase.

Les prélèvements qui comportent une métastase ont une richesse augmentée dans 10 cas sur 1o (soit 56 %).

Ceux qui n'en comportent pas ont une richesse augmentée dans 45 % des cas (13 cas sur 29).

La richesse médullaire est diminuée dans 4 cas avec métastase (22 %) et dans 11 cas sans métastase (38 %).

Il semble donc que la présence de la métastase s'accompagne d'une augmentation de la richesse médullaire ; mais les écarts observés ne sont pas très importants.

Les résultats sont regroupés dans le tableau n° 18.

Etude de la richesse médullaire sur les prélèvements provenant de sujets indemnes de métastase.

La richesse médullaire sur ces prélèvements est beaucoup plus souvent normale que dans la série précédente (44 % contre 22 % et 17 %).

Quand elle est anormale elle est pratiquement aussi souvent augmentée que diminuée.

Ces résultats sont regroupés dans le tableau n° 18.

TABLEAU N° 18

RICHESSE MEDULLAIRE

Comparaison des prélèvements des sujets avec et sans métastase

Richesse Médullaire	Cas avec Métastase				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Augmentée	10	56 %	13	45 %	12	25 %
Normale	4	22 %	5	17 %	22	44 %
Diminuée	4	22 %	11	38 %	15	31 %
Total	18	100 %	29	100 %	49	100 %

Au total :

Nous avons constaté chez nos sujets cancéreux :

- que la richesse médullaire est anormale chez tous nos sujets porteurs d'une métastase et chez 69 % des sujets qui en sont indemnes.

- Chez les sujets porteurs d'une métastase ou plus, la richeese médullaire est augmentée dans 56 % des prélèvements qui comportent une métastase et dans 45 % de ceux qui n'en comportent pas.

- L'augmentation de la richesse médullaire ne se retrouve que sur 25 % des prélèvements provenant de sujets sans métastase.

Nous pouvons donc émettre plusieurs hypothèses :

- La richesse médullaire pourrait être influencée par un facteur d'ordre général chez le cancéreux.

- L'existence d'une métastase osseuse semble exercer une influence générale sur la richesse médullaire, dans le sens d'une augmentation de cette dernière.

II - LES MODIFICATIONS QUALITATIVES DU TISSU HEMATOPOIETIQUE. L'IRRITATION MEDULLAIRE.

Le terme d'irritation médullaire a été utilisé pour la première fois par CAZAL (1948) pour désigner l'hyperplasie de certaines lignées hématopoïétiques au contact de métastases cancéreuses.

Cette hyperplasie peut porter sur :

- les érythroblastes,
- les éosinophiles,
- l'infiltration plasmocytaire,
- pour certains, les mégacaryocytes ou les myéloblastes.

Nous avons retrouvé une hyperplasie de l'une au moins de ces lignées 26 fois sur les 27 cas où nous avons pu étudier le tissu hématopoïétique.

Notons toutefois dès à présent que l'identification des différents éléments du tissu hématopoïétique n'a pas, sur nos prélèvements nécropsiques, une valeur aussi absolue que sur des biopsies médullaires ou sur des myélogrammes. En effet, dans certains cas, l'autolyse peut altérer les cellules, rendant leur reconnaissance difficile.

Contrairement à la richesse médullaire, les signes d'irritation sont, chez nos malades, remarquablement constants d'un prélèvement à l'autre chez un même malade. Tout au plus peut-on noter que parfois, sur certains prélèvements, l'hyperplasie de la lignée étudiée est un peu plus marquée que sur les autres prélèvements.

1) L'érythroblastose

Elle est signalée par ROHR et HEGGLIN (1936), CAROLI et LAVERGNE (1937), MARCHAL et MALLET (1946), CAZAL (1948).

Pour MOREL et BRETIN (1952), on constate cette érythroblastose même sans anémie constatable dans le sang périphérique

Elle serait donc bien liée à un processus d'irritation de la moëlle osseuse.

Nous avons comparé l'importance de l'érythroblastose chez nos malades avec et sans métastase. Comme on peut le constater dans le tableau n° 19, l'érythroblastose est aussi souvent normale, augmentée ou très augmentée chez les malades présentant une métastase osseuse, que chez ceux qui en sont indemnes.

Elle est augmentée dans plus de 80 % des cas, qu'il existe ou non une métastase osseuse.

TABLEAU N° 19

ERYTHROBLASTOSE

Erythroblastose	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase		Total	
Normale	2	14 %	2	16 %	4	15 %
+	4	28 %	3	23 %	7	26 %
++	6	44 %	7	53 %	13	48 %
+++	2	14 %	1	8 %	3	11 %
Total	14	-	13	-	43	100 %

L'érythroblastose ne semble donc pas liée à la présence d'une métastase.

Si on compare maintenant, non plus les sujets avec ou sans métastases, pris globalement, mais les prélèvements, on obtient des résultats comparables (Cf; Tableau n° 20).

TABLEAU N° 20

ERYTHROBLASTOSE

Comparaison des prélèvements avec et sans métastase

Erythro-blastose	Cas avec Métastase				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Normale	3	17 %	6	21 %	10	20 %
+ et ++	11	61 %	21	72 %	35	71 %
+++	4	22 %	2	7 %	4	9 %
Total	18	-	29	-	49	

On peut noter que les érythroblastoses très élevées se voient plus fréquemment au contact des métastases.

Au total :

Nous constatons que l'hyperplasie de la lignée érythroblastique se rencontre chez plus de 60 % de nos malades cancéreux, qu'ils présentent ou non une métastase osseuse; que les augmentations très importantes de l'érythroblastose se rencontrent plus fréquemment sur les prélèvements qui comportent une métastase.

Nous pouvons donc évoquer à l'origine de l'érythroblastose, un facteur général lié à la maladie cancéreuse, sans pouvoir pour autant éliminer un facteur local lié à la métastase.

2) L'éosinophilie

Elle est signalée pour la première fois par ALBAHARY (1944). Elle est constatée ensuite par plusieurs auteurs, MARCHAL et MALLET (1946), MOREL et BRETIN (1952), DIEBOLD et DEVRED (1972).

Nous retrouvons une hyperplasie de la lignée éosinophile chez 23 de nos 27 malades (soit plus de 80 % des cas), que ceux-ci soient ou non porteurs d'une métastase osseuse.

Cette hyperplasie est plus souvent modérée chez nos sujets porteurs d'une métastase, mais nous ne savons pas quelle valeur il faut attribuer à cette constatation.

TABLEAU N° 21

EOSINOPHILIE

Comparaison des sujets avec et sans métastase

Eosinophilie	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase		Total	
Normale	2	14 %	2	16 %	4	14 %
+	6	43 %	3	23 %	9	25 %
++	6	43 %	7	53 %	13	48 %
+++	0	-	1	8 %	1	3 %
Total	14	-	13	-	27	100 %

Si l'on compare, non plus les cas avec ou sans métastase, mais les prélèvements, on obtient des résultats comparables (Cf. Tableau n° 22).

TABLEAU N° 22

EOSINOPHILIE

Comparaison des prélèvements provenant des sujets avec et sans métastase

Eosinophilie	Cas avec Métastase				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Normale	2	11 %	2	8 %	8	16 %
+	9	50 %	12	44 %	17	35 %
++	7	39 %	12	44 %	20	41 %
+++	0	-	1	4 %	4	8 %
Total	18	-	27	-	49	100 %

Notons que, sur deux prélèvements, l'état de conservation de la moëlle n'a pas permis d'évaluer l'éosinophilie, ce qui explique le total de 27 dans la deuxième colonne du tableau.

Au total :

L'hyperplasie de la lignée éosinophile est retrouvée chez plus de 80 % des sujets, qu'ils soient ou non porteurs de métastase osseuse. Cette hyperplasie est diffuse, sur tous les prélèvements. Elle semble donc liée à un facteur général.

3) La plasmocytose

Citée par ROHR et HEGGLIN (1936), ALBAHARY (1944), cette plasmocytose peut atteindre des chiffres élevés. TZANCK, ANDRE et ROUJEAU (1946) rapportent deux observations où une

plasmocytose de près de 30 % et de 50 % a pu simuler un myélome.

La fréquence de la plasmocytose est différemment appréciée.

MARCHAL et MALLET (1946) la retrouvent 36 fois qur 113 myélogrammes.

MOREL (949) la note sur plus de la moitié d'une série de 250 myélogrammes.

Dans notre série, nous retrouvons une plasmocytose augmentée chez tous nos sujets présentant une métastase osseuse, et chez plus de 75 % des sujets qui en sont indemnes. Ces résultats figurent dans le tableau n° 23.

TABLEAU N° 23

PLASMOCYTOSE

Comparaison des cas avec et sans métastase

Plasmocytose	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase		Total	
Normale	0	-	3	23 %	3	11 %
+	6	43 %	4	31 %	10	37 %
++	6	43 %	3	23 %	9	33 %
+++	2	14 %	3	23 %	5	19 %
Total	14	-	13	-	27	100 %

Si l'on compare, non plus les cas globaux, mais les prélèvements pris isolément, on retrouve des résultats comparables (Cf. Tableau n° 24).

TABLEAU N° 24

PLASMOCYTOSE

Comparaison des prélèvements provenant des sujets avec et sans métastase

Plasmocytose	Cas avec Métastase				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Normale	0	-	0	-	10	20 %
+ et ++	14	77 %	24	83 %	29	60 %
+++	4	23 %	5	17 %	10	20 %
Total	18	-	29	-	49	100 %

Au total :

Bien qu'il faille émettre quelques réserves sur l'identification des plasmocytes sur des prélèvements nécropsiques, la plasmocytose nous a paru augmentée chez tous nos malades porteurs de métastase osseuse et chez 75 % des malades sans métastase.

Elle ne semble pas modifiée par la présence immédiate de la métastase.

4) La mégacaryocytose

Un certan nombre d'auteurs ont retrouvé inconstamment une mégacaryocytose dans les moëlles des sujets présentant une métastase osseuse. Parmi ces auteurs, citons : MARCHAL et MALLET (1946), MOREL et BRETIN (1952), MAYER et MAYER (1972).

Le nombre des mégacaryocytes est normal chez 50 % de nos malades porteurs d'une métastase osseuse. Ils sont par contre plus souvent en nombre augmenté chez les malades sans méta-

stase, mais la différence est peu importante.

Si on étudie les prélèvements pris isolément, on s'aperçoit que les mégacaryocytes sont normaux sur 12 des 18 prélèvements avec métastase (soit 67 %) et très augmentés dans deux prélèvements (soit 11 %).

Ces résultats figurent dans les tableaux n° 25 et 26.

TABLEAU N° 25, 26

MEGACARYOCYTOSE

Comparaison des cas avec et sans métastase

Mégacaryocytose	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase		Total	
Normale	7	50 %	5	39 %	12	44 %
+	6	43 %	8	61 %	14	52 %
++	1	7 %	0	-	1	4 %
Total	14	-	13	-	27	100%

Comparaison des prélèvements provenant des sujets avec et sans métastase osseuse

Méga caryocytose	Cas avec Métastase				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Normale	12	67 %	15	52 %	23	47 %
+	4	22 %	14	48 %	26	53 %
++	2	11 %	0	-	0	-
Total	18	-	29	-	49	100 %

5) La myéloblastose

Elle est décrite par MARCHAL et MALLET -1946-. CHRISTOI en 1956 décrit une myéloblastose importante simulant une leucose.

Son interprétation est parfois délicate en raison de l'autolyse sur nos prélèvements post-mortem.

Nous retrouvons une myéloblastose, en général modérée, chez tous nos sujets porteurs de métastases osseuses et chez 62 % de sujets indemnes de métastase.

Ces résultats sont détaillés dans les tableaux ci-dessous, n° 27 et 28.

TABLEAU N° 27

MYELOBLASTOSE

Comparaison des cas avec et sans métastase

Myéloblastose	Cas avec Métastase		Cas sans Métastase		Total	
Normale	0	-	5	38 %	5	18,5 %
+	9		7	54 %	16	59 %
++	4		1	8 %	5	18,5 %
+++	1		0	-	1	4 %
Total	14		13		27	100 %

TABLEAU N° 28

MYELOBLASTOSE

Comparaison des prélèvements provenant des sujets avec et sans métastase osseuse

Myélo-blastose	Cas avec Métastases				Cas sans Métastase	
	Prélèv. avec Méta		Prélèv. sans Méta			
Normale	0	-	2	7 %	17	35 %
+	10	55 %	19	66 %	23	47 %
++	8	45 %	6	20 %	7	14 %
+++	0	-	2	7 %	2	4 %
Total	18	-	29	-	49	100 %

Au total :

La myéloblastose est toujours augmentée chez nos malades porteurs de métastase osseuse. Elle est augmentée chez 62 % de nos malades indemnes de métastase.

CONCLUSION :

Nous avons trouvé des signes d'irritation médullaire dans 26 de nos 27 cas.

.L'érythroblastose,

.l'éosinophilie,

.la plasmocytose,

.la myéloblastose

sont retrouvées avec une fréquence proche de 80 % des cas.

.La mégacaryocytose est un peu moins fréquente.

La myéloblastose et la plasmocytose sont retrouvées chez tous nos sujets porteurs de métastase osseuse.

Les signes d'irritation sont en première approximation aussi fréquents sur les prélèvements qui comportent une métastase que sur ceux qui en sont indemnes.

Il semble donc qu'ils puissent être liés à un facteur d'ordre général secondaire à la maladie cancéreuse.

ETUDE DES RELATIONS ENTRE LES VARIATIONS DE LA MASSE OSSEUSE ET CELLES DE LA MOELLE

Le but de ce chapitre est de déterminer s'il existe une relation entre les modifications de l'os et celles du tissu hématopoïétique.

Les signes d'irritation étant diffus, nous avons étudié les relations entre les variations de la masse osseuse et celles de la richesse médullaire.

Nos résultats figurent dans les tableaux ci-après (n° 30, 31, 32).

Leur analyse nous permet de constater que l'augmentation de la masse osseuse s'accompagne toujours d'une richesse médullaire très diminuée.

En dehors de ce cas, quelle que soit la masse osseuse, les variations de la richesse médullaire sont identiques.

Il n'y a pas, semble-t-il de relation évidente entre les modifications de la masse osseuse et de la richesse médullaire.

Cependant, il faut noter que l'association d'une masse osseuse très diminuée et d'une richesse médullaire normale ou augmentée est très inhabituelle en pathologie courante.

Cette association, qui est rencontrée ici sur 21 prélèvements (soit 70 % des prélèvements ou la masse osseuse est très diminuée) doit donc attirer l'attention au même titre que les signes d'irritation médullaire par exemple.

TABLEAU N° 30

RAPPORTS MASSE OSSEUSE - RICHESSE MEDULLAIRE

Masse osseuse augmentée

Richesse Médullaire		
↗	0	-
Normale	0	-
↘	0	-
↘ ↘	4	100 %

TABLEAU N° 31

Masse osseuse diminuée

Richesse Médullaire		
↗	21	37 %
Normale	18	31 %
↘	15	26 %
↘ ↘	3	6 %

TABLEAU N° 32

Masse osseuse très diminuée

Richesse Médullaire		
↗	8	27 %
Normale	13	43 %
↘	3	10 %
↘ ↘	6	20 %

LA FIBROSE MEDULLAIRE

Nous entendons par là la transformation localisée ou diffuse du tissu médullaire en un tissu fibreux plus ou moins dense. Nous discuterons de ses rapports éventuels avec le tissu métastatique.

Citée par O'CROWLEY (1931), elle est décrite par COPELAND et SHARPE qui montrent son rôle dans les phénomènes de néoostéogénèse, par métaplasie.

Pour CONTRERAS, elle est le changement associé le plus fréquent au cours des métastases osseuses. Cet auteur retrouve une fibrose dans 87 % de ses cas et estime que l'association d'une fibrose et d'une nécrose médullaire est un signe très évocateur de métastase.

DIEBOLD et DEVRED observent une fibrose associée à leurs métastases osseuses dans 22 cas sur 26 (85 %). Cette fibrose est presque toujours collagène, mutilante, tantôt diffuse, tantôt localisée autour des cellules métastatiques. Elle peut aussi se limiter à une simple accentuation de la trame réticulinique.

Si RAUBER ne retrouve de fibrose qu'au contact des travées de cellules tumorales, CHOMETTE semble en avoir observé à distance des foyers métastatiques.

Dans notre expérience, sur nos prélèvements nécropsiques, la fibrose est un signe d'accompagnement pratiquement constant des métastases osseuses. Nous en avons observé dans

plus de 94 % des cas, alors que les prélèvements sans métastase n'en montrent jamais (Cf. tableau n° 29). Cette proportion un peu plus élevée que celles de CONTRERAS (87 %) et DIEBOLD et DEVRED (85 %), peut s'expliquer d'une part, par la plus grande taille de nos prélèvements et d'autre part, par le fait que nos malades sont souvent arrivés à un stade terminal de la maladie. Nous en reparlerons plus loin.

Cette fibrose, le plus souvent évidente, dès l'examen des colorations "standard", est parfois plus discrète, limitée à un fin réseau collagène, ou même seulement réticulinique, nécessitant pour être mis en évidence l'utilisation de colorations "spéciales" (Trichrome de Masson et réticuline de Gordon-Sweet).

Il reste néanmoins que, sur 3 prélèvements (5 %), nous avons retrouvé une métastase sans pouvoir mettre en évidence de fibrose associée, bien que ces métastases se soient développées effectivement dans le tissu médullaire et ne se limitent pas à des emboles vasculaires.

La fibrose nous a paru toujours disposée au sein et à la périphérie de la métastase. Chaque fois que nous en avons rencontré de façon apparemment isolée, à distance de tout foyer tumoral, un examen attentif a toujours permis de trouver quelques cellules manifestement métastatiques au sein de cette fibrose. Contrairement à CHOMETTE, nous n'avons donc jamais rencontré de fibrose sans métastase. Ceci est peut-être dû à la taille de nos prélèvements.

Cependant, ceci n'enlève rien, bien au contraire, au fait que la présence d'un foyer isolé de fibrose médullaire est extrêmement évocateur de la présence d'une métastase osseuse.

Jusqu'à ce qu'on démontre la sécrétion de collagène par les cellules tumorales, il faut encore admettre que la fibrose péri-métastatique correspond à une modification locale de la trame médullaire du fait de la présence de la métastase.

Cette réaction peut être liée soit à une sécrétion des cellules tumorales, soit au traumatisme causé par leur présence, soit à des troubles vasculaires secondaires aux emboles tumoraux ou au développement de la métastase. Reste à expliquer l'existence de métastases sans fibrose. La comparaison de la fréquence de cette éventualité dans notre série d'autopsies (6 %) et dans les séries de biopsies de CONTRERAS et de DIEBOLD (13 et 15 %) montre que cette éventualité est rare.

L'analyse de nos cas, y compris et surtout ceux avec fibrose, nous montre que seuls sont indemnes de fibrose les petits foyers tumoraux isolés (dans les cas sans fibrose du tout) ou situés à distance de gros foyers métastatiques (qui eux sont fibreux).

On peut donc penser que ces foyers sans fibrose sont des foyers d'apparition récente, dans lesquels la fibrose ne s'est pas encore constituée.

Au total :

La fibrose médullaire :

- est pratiquement constamment associée aux foyers métastatiques (dans 94 % des cas),
- n'est jamais retrouvée à distance de ces foyers ;
- elle nous paraît donc liée à la présence des foyers tumoraux.

TABLEAU N° 29

FIBROSE MEDULLAIRE

Fibrose	Prélèvements avec une Métastase		Prélèvements sans Métastase	
Présente	56	94 %	0	-
Absente	3	6 %	123	100 %
Total	59	-	123	-

CONCLUSION

1) Nous avons examiné des prélèvements osseux systématiques multiples, provenant de l'autopsie de 43 malades cancéreux.

- 23 présentaient au moins une métastase osseuse.
- 20 n'en présentaient pas.

2) Chez 17 des 20 sujets sans métastase (soit 85 %) et chez 17 des 23 sujets avec métastase (soit 74 %), la masse osseuse est diminuée de façon diffuse.

3) Chez 3 des sujets avec métastase (13 %) la masse osseuse est augmentée.

4) Nous avons pu étudier le tissu hématopoïétique chez 27 de nos sujets.

Chez 9 des 13 sujets sans métastase (69 %), et chez 100 % des 14 sujets avec métastase, la richesse est anormale.

- Elle est plus souvent augmentée chez les sujets porporteurs d'une métastase.
- Elle est aussi souvent augmentée que diminuée chez les sujets sans métastase osseuse.

La richesse médullaire est inégale d'un os à l'autre, chez 9 (64 %) des sujets avec métastase et chez 3 (23 %) des sujets sans métastase.

5) Les signes d'irritation médullaire sont présents chez 26 de nos 27 malades, qu'ils présentent ou non une métastase osseuse. Quand ils existent, ces signes sont diffus sur tous les prélèvements.

6) Nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre les variations de l'os et celles de la moëlle.

Néanmoins, nous avons remarqué que sur 21 (70 %) des prélèvements où la masse osseuse est diminuée, la richesse médullaire est normale ou augmentée.

7) La fibrose médullaire est présente dans 94 % de nos métastases, nous ne l'avons jamais rencontrée isolée ; ceci confirme donc le fait qu'elle représente un excellent signe d'orientation diagnostique.

VU , Le Président de Thèse
Professeur Jean ROUJEAU .

VU , Le Doyen de la Faculté
de Médecine
Lariboisière-St Louis
E. FOURNIER .

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le Président de l'Université
PARIS VII
M. ALLIOT .

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBAHARY C. : La moelle osseuse dans le cancer ; essai d'interpretation physiopathologique .
Le Sang 1944 , 16 : 110 - 116 .

2 - ARINKIN M.I. : Die intravitale untersuchungsmethodik des Knochenmarks .
Folia Hoematol. 1929 , 38 : 233 .

3 - BORDIER P. , MATRAJT H. , MIRAVET L. , HIOCCO D. : Mesure histologique de la masse et de la résorption des travées osseuses .
Path. Biol. 1964 , 12 : 1238 - 1243 .

4 - BORDIER P. , KUNTZ D. , HIOCCO D. : Etude critique de la quantitation en histologie osseuse .
Rhumatologie 1971 , 23 : 299 - 301 .

5 - BREWER H.B. : Osteoclastic bone resorption and the hypercalcemia of cancer .
N. Engl. J. Med. 1974 , 291 : 1081 - 1082 .

6 - BRUNSCHWIG A. : Reaction of bone to invasion by carcinoma .
Surg. Gynec. Obstetr. 1936 , 63 : 273 - 282 .

7 - CAROLI J. , LAVERGNE H. : Ictère hemolytique aigu par carcinomatose de la moelle secondaire à un cancer de l'estomac .
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1937 : 1056-1061 .

8 - CAZAL P. : Le syndrome d'irritation médullaire et son évolution vers l'aplasie .
Le Sang 1948 , 19 : 527 - 532 .

9 - CAZAL P. : Les métastases cancéreuses médullaires .
In DELARUE J. et LAUMONIER R. Anatomie Pathologique Tome I, Edit. Med. Flamarion PARIS 1969 .

10 - CAYLA J. , RONDIER J. , JABRE E., DE SAINT-MAUR P.,COUTURAUD M.
Les métastases ostéolytiques du cancer de la prostate.
Ann. Med. Int. Paris 1972 , 123 : 307 - 322 .

11- CAYLA J. , RONDIER J. , FOREST M. ,HEISBOURG A. :
Les métastases osseuses des cancers du colon et du rectum. (A propos de 11 observations) .
Sem. Hop. Paris 1975 , 51 : 507 - 518 .

12 - CHOMETTE G.,AURIOL M.,PINAUDEAU M.,BROCHERIOUX C. :
Les métastases osseuses des tumeurs malignes; dénombrement, répartition topographique, réaction du mésenchyme ostéomédullaire (A propos de 119 observations)
Bull. Cancer 1964 , 51 : 181 - 202 .

13 - CHUA D.T.,ACKERMAN W.,VEENEMA R.J. :Bone marrow biopsies in patients with carcinoma of the prostate .
J. Urol. 1969 , 102: 602 - 606 .

14 - CONTRERAS E.,LAWRENCE D.E.,ROBERT E.L. :Value of the bone marrow biopsy in the diagnosis of metastatic carcinoma.
Cancer 1972 , 29 : 778 - 783 .

15 - COPELAND M.M. :Skeletal metastases arising from carcinoma and sarcoma .
Arch. Surg. 1931 , 23 : 581 - 654 .

16 - COURPON P. : Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain .
Thèse Medecine Lyon 1972 .

17 - CUSTER R.P., AHLFELDT F.E. : Studies on structure and function of bone marrow . Its variations in cellularity in various bones with advancing years of life and their relative response to stimuli .
J. Lab. Clin. Med. 1932 , 17 : 960 - 962 .

18 - DARGENT M.,BRUNAT M.,COLON J.,DUTOU L.,LAHNECHE B.,MAYER N. :
Les métastases osseuses .
Rev. Prat. 1969 , 19 : 2467 - 2502 .

19 -DELARUE J. , CHOMETTE G. : Altérations de la trame médullaire dans les cancers métastatiques.
Press. Med. 1961 , 69 : 1452.

20 - DEVRED C. : Les fibroses de la moelle héma topoietique. A propos de 467 biops ies médullaires.
Thèse médecine 1973.

21 - DIEBOLD J. , DEVRED C. :Intêret de la biopsie médullaire en carcinologie. A propos de 65 observations.
Z.Krebsforsch. 1972 , 78 : 282 - 289.

22 - DUHAMEL G. : Biopsies de la moelle . Application au diagnostic des métastases osseuses.
Transfusions (Paris) 1962 , 5 : 179 - 184.

23 - EPTSTEIN J. :Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarkes.
Zeitschr. F.Klin. Med. 1896 , 30 : 121.

24 - GESCHIKTER C.F. , COPELAND M.M. : Tumors of bone. 3eme ed. J.B.Lippincott Cy. Ed. Phidadelphie Londres Montréal 1949.

25 - GIRARDI P. : Contribution à l'étude des modifications de la richesse médullaire chez les cancéreux.
Mémoire pour le C.E.S. d'anatomie pathologique Paris 1975.

26 - HARTSOCK R.J. , SMITH E.B. , PETTY C.S. :Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest.
Amer. J. Clin. Path. 1965 , 43 : 326 - 331.

27 - HENON P. , MARSAN C. : Diagnostic précoce de certaines métastases cancéreuses par le myélogramme.
Entretiens de Bichat 1972.

28 - HENON P. , MARSAN C. , DUPUY E. , VALENSI F. : Bone marrow carcinoma metastasis : cytological and functional abdnormalities oi hematopoietic cells.
Congrès International d'Hématologie . Tel Aviv 1974

29 - HEISBOURG A. :Les métastases osseuses des cancers digestifs. Thèse médecine paris (Cochin) 1971.

30 - KOLODNY A. : The relation of the bone marrow to the lymphatic system :its role in the spreading in carcinomatus metastases throught out the skeleton. Arch. Surg. 1925 , 11 : 690 - 707.

31 - KURJUWEIT : Diagnostic des métastases malignes de la moelle osseuse par l'examen du sang. Deutsch Arch. F. Klin. Med. 1903 , 77 : 553.

32 - LICHTENSTEIN J.M.S. : Bone tumors. 1 vol. 411 p. Mosby Cy. Ed. 3eme ed. Saint Louis 1965

33 - MARCHAL G. , MALLET L. : L'état médullaire au cours des métastases osseuses des cancers. Sem; Hop. Paris , 1946 , 22 : 509 - 525.

34 - MARSAN C. , CYWINER-GOLENZER C. , HENON P. , ZITOUNA M. ROUJEAU J.: Bone marrow biopsy in cancerous patients. A study of 82 cases. Path. Europ. (sous presse)

35 - MARSAN C. , CYWINER-GOLENZER C. , GIRARDI P. , ZITOUNA M. : Les modifications de la moelle osseuse chez les cancéreux à propos de 61 biopsies médullaires. Journées libano-françaises d'anatomie pathologique et de gastro entérologie . Beyrouth 1-5 Avril 1975.

36 - MAYER G. , MAYER S. : Les manifestations hématologiques des tumeurs malignes non hématopoietiques (les métastases médullaires des cancers) Encycl. Med. Chir. 1972 , 1. 13036 F. 20.

37 - MEYER P.C. : A stastistical and histological survey of metastatic carcinoma in the skeleton. Brit. J. Cancer 1957 , 2 /509 - 568.

38 - MILCH R.A. , CHANGUS G.W. : Response of bone to tumor invasion. Cancer 1956 , 9 : 340 - 351.

39 - MOREL P. : Plasmocytose et pseudo plasmocytose médullaire au cours des néoplasmes.
J. Med. Le Sang 1949 , 20 : 602.

40 - MOREL P. , BRETIN P. : Interêt du myelogramme dans le diagnostic des ostéoses néoplasiques secondaires.
J.Med. Lyon 1952 , 33 : 883.

41 - MURATORE R. :Modifications hématologiques et médullaires au cours des cancers viscéraux.
Marseille Med. 1962 , 99 : 509 - 518;

42 - MUNDY G.R. , LUBEN R.A. , RAISZ L.G. : Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines.
N. Engl. J. Med. 1974 , 290 : 867 - 871.

43 - MYHRE J. , FLINK E.B. : Myelofibris and generalised ostéosclerosis secondary to carcinoma of the prostate.
J. Urol. 1949 , 62 : 178 - 184.

44 - O'CROWLEY C.R. , TRUBEK M. , GOLDSTEIN H.H. : osseus métastasis in carcinoma of the prostate.
J. Urol. 1931 , 26 : 665 - 680.

45 - PARMENTIER E. , CHABROLE. : Anémie grave et métastase cancéreuse de la moelle osseuse.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1909 , 341.

46 - PILLERS E.M.K. , MARKS J. , MITCHELL J.S. : The bone marrow in malignant disease.
Brit. J. Cancer 1956 , 10 : 458.

47 - POWLES T.J. , EASTY D.M. , EASTY G.C. : Tumour-induced osteolysis.
Lancet 1973 ' 2 : 504.

48 - POWLES D. , SINGER F.R. , MURRAY T.M. , MINKIN C. , POTTS J.: Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplasic diseases.
N. Engl. J. Med. 1973 , 289 : 176 - 181.

49 - RAISZ L.G. , MUNDY G.R. , LUBEN R.A. : Skeletal reaction to neoplasms.
Ann; NY. Acad. Sci. 1974 , 230: 473 - 475.

50 - RAUBER G. , STREIFF F. , POISSONNET M. : Considérations sur les métastases osseuses révélées par la biopsie de moelle .
Ann. Med. Nancy 1963 , 2 : 116 - 123.

51 - RECKLINGHAUSEN von F. :Die Fibröse oder deformierende Ostitis die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren Gegenseitigen Beziehungen.
Festschr. R. Virchow 1891.

52 - SANSON M. : Fait remarquable de diathèse cancereuse.
Gaz. Med. Paris 1834 , 2 : 140.

53 - SHARPE W. S. , Mc DONALD J.R. : Reaction of bone to metastasis from carcinoma of the breast and the prostate.
Arch. Path. 1942 , 33 : 312 - 325.

54 - TASHJIAN A.H. , VOELKEL E.F. , LEVINE L. , GOLDHABER P.: Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E 2.
J. Exp. Med. 1972 , 136 : 1329 - 1343.

55 - TASHJIAN A.H. : Tumor humors and the hypercalcemia of cancer.
N. Engl. J. Med. 1974 , 290 : 905 - 906.

56 - TZANCK A. , ANDRE R. , ROUJEAU J. : Le myelogramme au cours de cancers secondaires des os . Aspects cytologiques rappelant la maladie de Kahler.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1948 , 16-17 : 501 - 503.

57 - ZITOUNA M. : Le retentissement hématologique des métastases cancéreuses médullaires.
Thèse médecine Paris (St Antoine) 1974.